

Endring i hjerterefrekvensrespons hos hjertetransplanterte pasienter

1 års oppfølging

Kari Nytrøen



Masteroppgave i helsefagvitenskap ved Det medisinske fakultet,
Seksjon for Helsefag

UNIVERSITETET I OSLO

24.02.09

Forord

Om prosjektet

Testingen av pasienter begynte i desember 2001 og pågikk frem til oktober 2007, da seksjon for Hjerterehabilitering ved Rikshospitalet ble besluttet nedlagt. Bearbeiding av datamaterialet begynte høsten 2007 og har pågått gjennom hele 2008 parallelt med skriveprosessen.

Takk til Samarbeidspartnere

Gjennomføringen av prosjektet har vært masterstudentens ansvar, men flere ansatte ved Hjertemedisinsk Avdeling og Seksjon for Hjerterehabilitering ved Rikshospitalet har vært svært viktige støttespillere; Overlege Svein Sire, Overlege Gunnar Erikssen, Spesialsykepleier Islin Abrahamsen, Transplantasjonssykepleierne ved Transplantasjonsenheten; Anne Relbo, Ingelin Grov og Ina Hoel. Jeg vil også takke mine kolleger og overordnede ved Klinikk for Klinisk Service for støtte og oppmuntring i arbeidet, og en spesiell takk til min, gjennom mange år, trofaste og engasjerte vikar ved Hjerterehabiliteringen; spesialfysioterapeut Hilde Randi Nordby. Sist, men ikke minst, har mine to veiledere; Professor Lars Gullestad ved Rikshospitalet og Professor Nina Vøllestad ved UiO vært til uvurderlig hjelp.

Veien videre

Prosjektet har vært et uformelt samarbeid med Foreningen for Hjerte- og Lungetransplanterte. Prosjektteamet har vært omtalt i deres medlemsblad som når ut til majoriteten av transplanterte pasienter, samt sykehuspersonell. Videre tenkes resultatene formidlet gjennom presentasjon av data og funn ved kongresser og fagmøter i ulike fora både nasjonalt og internasjonalt. En artikkel om emnet vil sannsynligvis inngå i en planlagt doktorgrad. Dette prosjektet har vært et forarbeid med tanke på et utvidet PhD prosjekt, med oppstart i august 2009, hvor effekt av trening og mekanismer for reinnervasjon skal undersøkes nærmere.

Norsk Sammendrag

Tittel: Endring i hjertefrekvensrespons hos hjertetransplanterte (HTx) pasienter. 1 års oppfølging.

Formål: En systematisk kartlegging av endringer i hjertefrekvens (kronotropisk respons), før, under og etter arbeid hos hjertetransplanterte pasienter, i løpet av det første året etter transplantasjon (Tx).

Bakgrunn: Et transplantert hjerte er i utgangspunktet denervert (uten autonomisk kontroll). Dette gir forhøyet hvilefrekvens og lavere maksimalfrekvens. Katekolaminer styrer det nye hjertets aktivitet og medfører forsinket frekvensrespons ved oppstart og avslutning av fysisk arbeid. Disse mekanismene er bl.a. av stor betydning for tilrettelegging av egnet rehabilitering og trening. Lenge trodde man at hjertet forble denervert, men det er etter hvert økende, om enn noe motstridende, vitenskapelige undersøkelser som viser at en viss reinnervasjon kan inntreffe. Hvilke mekanismer som ligger bak, og hvilken funksjonell betydning det har, er fortsatt uklart.

Metode: 77 HTx pasienter (63 menn/14 kvinner) gjennomsnittsalder 52 år gjennomgikk en fysisk test bestående av 10 minutters hvile i ryggliggende, 5 minutters sykling på en gitt belastning (oppvarming), trappegang i 2,5 minutter til anstrengelsesgrad 18 på Borgs skala, etterfulgt av 10 minutters ryggliggende restitusjon. Puls klokke ble brukt for kontinuerlig registrering av hjertefrekvensen. Samme test ble utført innen 10 uker etter HTx, 6 og 12 måneder etter HTx.

Resultater: Hvilefrekvensen viste ingen signifikante endringer i løpet av studieperioden, selv ikke hos de sprekste pasientene. 1 år etter Tx hadde oppnådd prosent av aldersestimert maksimalfrekvens økt fra 75 til 90%. Oppnådd prosent av aldersestimert hjertefrekvensreserve økte fra 47 til 82% etter 1 år. De gjennomsnittlige 1-års resultatene for hele studiepopulasjonen er innenfor det som regnes som normal kronotrop respons når det gjelder disse variablene. Tid til hjertefrekvensrespons ved oppstart arbeid ble redusert fra en forsinkelse på 90 sekunder ved baseline til 12.5 sekunder etter 1 år. Forsinket fall i frekvens etter avsluttet arbeid ble redusert fra 130 sekunder ved baseline til 10 sekunder etter 1 år. Arbeidskapasiteten økte med 50 % fra baseline til 1 år. Det var en relativt sterk positiv korrelasjon mellom arbeidskapasitet og maksimalfrekvens, og mellom arbeidskapasitet og hjertefrekvensreserve. Sumscore for flere hjertefrekvensresponsvariabler viste at 77 % av pasientene oppnådde en tilnærmet normalisert frekvensrespons 1 år etter Tx. Gruppen med normalisering hadde signifikant lavere donor alder (36 versus 44 år), og høyere body mass index.

Konklusjon: Slik tilnærmet normalisering er definert i denne studien (ved sumscore), oppnådde 77% av HTx pasientene normalisering 1 år etter operasjon. Dette gir odds på 3.3 for normalisering innen det 1. året. Disse resultatene støtter eksisterende teorier om at en viss funksjonell reinnervasjon kan inntreffe, og at den kan inntreffe tidlig i forløpet. Høysignifikante endringer i hjertefrekvensrespons inntreffer allerede 6 mnd etter Tx ($p < 0.001$). Denne kunnskapen åpner for at HTx pasienter litt ut i forløpet kan eksponeres for intervallbasert trening med høyere intensitet enn det som er gjeldende treningsprinsipper for et denervert hjerte.

English Abstract

Title: Alteration in Heart Rate (HR) Response in Heart Transplant (HTx) Recipients
- 1 year follow up

Purpose: To systematically document alterations in HR response (chronotropic responses) during rest, exercise and recovery period, throughout the first year after heart transplantation (HTx).

Background: The transplanted heart is denervated (without nervous control). This means an elevated resting HR, a low peak HR and HR reserve. Changes in HR depend on circulating catecholamins which cause a delayed HR increase and decrease under and after exercise. These mechanisms are of great importance when designing rehabilitation programs for HTx patients. Until recently the main belief was that the transplanted heart remained permanently denervated. There is now accumulating evidence of structural reinnervation some time after HTx, but the time frame, to which extent, and what functional significance reinnervation has, remains unclear.

Method: 77 HTx patients (63 men/14 women) mean age 52, underwent an exercise test starting with a 10 minutes resting period in the supine position, bicycling for 5 minutes at a constant load (warm-up) followed by climbing stairs at maximum effort (perceived exertion of 18 on Borg's scale) for 2.5 minutes, and finally a recovery period of 10 minutes in the supine position. A HR monitor was used for continuous surveillance of the HR. The same test was performed within 10 weeks of HTx, at 6 and 12 months after surgery.

Results: HR at rest showed no significant changes and remained increased even in the mostly fit patients. However, age predicted HR reserve increased from 47 to 82 % after 1 year. Age predicted maximum HR increased from 75 to 90% after 1 year. The mean results for all the patients after 1 year were within the range considered normal chronotropic response for these variables. Delayed HR increase at onset of exercise was reduced from 90 seconds at baseline to 12.5 seconds after 1 year. Delayed HR decrease after stopped exercise was reduced from 130 seconds at baseline to 10 seconds after 1 year. Work capacity increased 50 % from baseline to 1 year. There was a relatively strong correlation between work capacity and peak HR, and between work capacity and HR reserve. Sum score for different HR response variables showed that 77 % of the patients had partial normalization of the HR response after 1 year. The group with normalization had significant lower donor age (36 versus 44 years) and higher body mass index.

Conclusion: Partial normalization of the HR, as defined in this study, was achieved by 77 % of the HTx patients 1 year after surgery. This gives odds of 3.3 for normalization within the first year after HTx. These observations support the notion that functional reinnervation may occur, and that a normalization of the HR takes place earlier than previously demonstrated. Significant changes happen already within 6 months after HTx ($p < 0.001$). This knowledge is of great importance when it comes to designing future rehabilitation programs for this group of patients, because it reduces the exercise restrictions that apply to the denervated heart.

Innholdsfortegnelse

FORORD	3
NORSK SAMMENDRAG	5
ENGLISH ABSTRACT.....	7
INNHALDSFORTEGNELSE	9
1. INNLEDNING	13
1.1 DET TRANSPLANTERTE HJERTETS FUNKSJON.....	14
1.2 TRENINGSPRINSIPPER	15
1.3 BETYDNING AV REHABILITERING	15
1.4 BAKGRUNN FOR STUDIEN / PILOTUNDERSØKELSE	16
1.5 PRESENTASJON AV PROBLEMSTILLING	17
<i>Spesifikke delspørsmål.....</i>	<i>17</i>
2. TEORETISK REFERANSERAMME.....	18
2.1 HJERTEFREKVENSRRESPONS (HEART RATE (HR) RESPONSE).....	18
2.1.1 <i>Det autonome nervesystem (ANS)</i>	<i>19</i>
2.1.2 <i>Hjertefrekvensvariabler</i>	<i>20</i>
2.2 TIDLIGERE FORSKNING	23
2.2.1 <i>Eksempler på metoder for vurdering av reinnervasjon.....</i>	<i>24</i>
2.2.2 <i>Hjertefrekvensrespons og arbeidskapasitet.....</i>	<i>28</i>
2.2.3 <i>Normalisering av frekvensrespons hos transplanterte pasienter</i>	<i>29</i>
3. METODE	31
3.1 HENSIKT	31
3.2 DESIGN.....	31
3.3 UTVALG	31
3.3.1 <i>Inklusjonskriterier</i>	<i>31</i>

3.3.2	<i>Eksklusjonskriterier</i>	32
3.4	EVALUERINGSVERKTØY	34
3.4.1	<i>Metodologiske innvendinger og pilottesting</i>	34
3.4.2	<i>Prosedyre ved test av hjerterefrekvensresponsen</i>	35
3.5	ETIKK.....	37
3.6	STATISTISKE METODER.....	38
3.6.1	<i>Representativt utvalg</i>	38
3.6.2	<i>Statistiske tester</i>	41
3.6.3	<i>Dikotomisering av variabler til sumscore</i>	42
3.6.4	<i>Forskjeller mellom gruppene</i>	43
4.	RESULTATER	44
4.1	PRESENTASJON AV NORMALMATERIALET.....	44
4.2	PRESENTASJON AV PASIENTMATERIALET	47
4.3	ENDRING I HJERTEFREKVENSRSPONS (HR RESPONSE) FRA BASELINE TIL 6 OG 12 MÅNEDER ETTER TRANSPLANTASJON (TX)	49
4.3.1	<i>Statistisk sammenlikning for variablene HR rest, HR peak, HR reserve, % HR max og % HR reserve</i>	50
4.3.2	<i>Endring i hvilefrekvens (HR rest), høyest oppnådd hjerterefrekvens (HR peak) og hjerterefrekvensreserve (HR reserve)</i>	51
4.3.3	<i>Endring i oppnådd prosent av estimert maksimalfrekvens (% HR max) og oppnådd prosent av estimert hjerterefrekvensreserve (% HR reserve)</i>	53
4.3.4	<i>Statistisk sammenlikning for variablene HR increase og HR decrease / HR recovery</i>	54
4.3.5	<i>Tid (sekunder) til hjerterefrekvensrespons ved oppstart av arbeid (HR increase)</i>	56
4.3.6	<i>Tid (sekunder) til hjerterefrekvensrespons etter avsluttet arbeid (HR decrease)</i>	59
4.4	ENDRING I ARBEIDSKAPASITET	62

4.4.1	<i>Sammenheng mellom normalisering av frekvensrespons og økt arbeidskapasitet.....</i>	63
4.5	<i>TILNÆRMET NORMALISERING AV HJERTEFREKVENSRSPONSEN</i>	63
4.5.1	<i>Sumscore, estimert sannsynlighet og odds for normalisering.....</i>	66
4.6	GRUPPEFORSKJELLER	68
4.6.1	<i>Sammenlikning av arbeidskapasitet</i>	73
5.	DISKUSJON	74
5.1	OPPSUMMERING AV VIKTIGE FUNN.....	74
5.2	<i>TILNÆRMET NORMALISERING AV HJERTEFREKVENSRSPONSEN</i> <i>HOS HJERTETRANSLANTERTE PASIENTER</i>	75
5.2.1	<i>Gruppeforskjeller</i>	81
5.3	NORMALISERING AV HJERTEFREKVENSRSPONS SOM UTTRYKK FOR REINNERVASJON?	82
5.4	FUNKSJONELL BETYDNING AV NORMALISERING AV HJERTEFREKVENSRSPONSEN	85
5.4.1	<i>Konsekvenser for trening av den hjertetransplanterte pasienten.....</i>	86
5.5	STUDIENS BEGRENSENINGER.....	87
6.	KONKLUSJON	89
	KILDELISTE	91
	VEDLEGG.....	97

1. INNLEDNING

Siden den første hjertetransplantasjonen ble utført i Norge i 1983 var det pr. 01.07.07 utført 575 transplantasjoner. (Rikshospitalet, 2007). Gjennomsnittlig transplanteres 25-30 hjerter pr. år. Ettårs- og tiårsoverlevelsen etter transplantasjon ved Rikshospitalet er henholdsvis 86 % og 56 %. Halvparten av de hjertetransplanterte er i live etter 12 år (1). Den lengst levende ble transplantert for ca. 25 år siden. Pr. 01.07.07 var det 329 hjertetransplanterte i live i Norge, og denne populasjonen er lett økende. Livskvaliteten økes betraktelig for de fleste etter gjennomgått transplantasjon, og mange utfører dagligdagse gjøremål uten særlige begrensninger. Likevel er deres fysiske kapasitet klart begrenset, ca. 60-70 % av forventet kapasitet hos friske. Rikshospitalet får derfor mange henvendelser fra fysioterapeuter og andre yrkesgrupper, som er usikre og vegrer seg for å behandle/ta imot disse pasientene på grunn av manglende erfaring. En vanlig konsekvens av dette er at de hjertetransplanterte blir tatt i med ”silkehansker” og at de i forhold til fysisk aktivitet er overforsiktige når det gjelder dosering av trening. Fysisk aktivitet er et viktig virkemiddel for å motvirke de negative bivirkningene den nødvendige og livslange immunsuppressive medikasjonen gir. Usikkerhet hos behandler skaper usikkerhet hos pasienten, og den transplantertes helse kan lide under dette.

Antall liggedøgn på sykehus etter kirurgi har bratte nedadgående kurver for alle pasientkategorier, også hjertetransplanterte. Mens det helt til slutten av 90-tallet fortsatt var vanlig regime å være på sykehuset i 3 måneder etter transplantasjonen, reiser de fleste nå hjem allerede etter 4-6 uker. Mye av den viktige rehabiliteringen og tryggheten som pasientene tidligere fikk ved langvarig opphold på Rikshospitalet er nå borte, og store deler av rehabiliteringsprosessen må foregå i hjemkommunene. Helsepersonell i kommunene ville hatt stor nytte av et verktøy som ”retningslinjer for rehabilitering etter hjertetransplantasjon”.

De få føringene for opptrening som eksisterer i dag er ikke lenger tilstrekkelige da de i stor grad legger til grunn at et transplantert hjerte er denervert (mangler nerveforsyning) og forblir denervert (2). Et denervert og et normalt hjerte responderer forskjellig på arbeid og har derfor også ulike treningsprinsipper. God dokumentasjon av utviklingen av hjerterefrekvensresponsen vil derfor ha stor praktisk nytteverdi med tanke på en optimalisering av opptreningsprosessen.

Det er klare tegn på normalisering av hjerterefrekvensresponsen hos noen hjertetransplanterte (3), men mekanismene som ligger bak denne normaliseringen er fortsatt svært omdiskutert.

Hvorvidt reinnervasjon virkelig kan inntreffe, og i hvilken form, er kort oppsummert et omstridt og kontroversielt tema. Eksisterende forskning gir pr. i dag ingen helt klare, entydige svar (4;5).

Dette prosjektet er ment å gi viktig vitenskapelig dokumentasjon på et område med fortsatt få og motstridende studier. Det vil gi mer kunnskap om denne pasientgruppen, bidra til bedre treningsprinsipper og dermed bedre rehabiliteringsmulighetene for den enkelte. God rehabilitering gir økt livskvalitet og har en sannsynlig livsforlengende effekt (4).

1.1 Det transplanterte hjertets funksjon

Et nytransplantert hjerte er denervert, dvs. at det er uten sympatikus / parasympatikus kontroll. Dette medfører forhøyet hvilefrekvens, forsinket og langsom frekvensøkning etter oppstart av arbeid, redusert maksimalfrekvens under belastning, samt at fallet i hjerterefrekvens etter endt arbeid også er forsinket. (4). Den forhøyede hvilefrekvensen har sammenheng med at vagusnerven (parasympatisk nervesystem¹) er kuttet. Frekvensøkning under arbeid hos normalt friske har til dels sammenheng med bortfall av parasympatisk aktivitet og økt sympatisk aktivitet, mens det transplanterte hjerte er avhengig av sirkulerende katekolaminer fra binyrene. Siden frigjøring av katekolaminer tar noe tid, vil dette medføre en forsinket frekvensøkning ved oppstart av fysisk arbeid, og siden normalisering av katekolaminnivå etter stans av trening også tar tid, vil frekvensnedgang etter avsluttet arbeid være forsinket (6). Disse mekanismene er av stor betydning for tilrettelegging av egnet opptrening. Med tiden etter transplantasjon skjer det en viss normalisering av hjerterefrekvensresponsen, hvilket har vært tolket som tegn på partiell reinnervasjon. Også objektive undersøkelser kan tyde på at en viss reinnervasjon inntreffer. Noen hevder det skjer reinnervasjon hovedsakelig av sympatikus, andre av både sympatikus og parasympatikus (7-11).

Akkurat når den inntreffer, hos hvem, hvor mange og i hvilken grad, er imidlertid uklart. Det er også usikkerhet rundt den funksjonelle betydningen i form av hemodynamisk respons, effekt av trening og eventuell økt arbeidskapasitet.

¹ Det autonome nervesystem (sympatikus og parasympatikus) beskrives nærmere i kapittel 2

1.2 Treningsprinsipper

Kunnskap om det transplanterte, denerverte hjertet er svært viktig for å kunne tilrettelegge for optimal rehabilitering. Det eksisterer mye dokumentasjon og forskning på opptrening av ikke-transplanterte hjertepasienter generelt, og det konkluderes med at relativt hard aerob trening, og spesielt intervalltrening, er en svært gunstig treningsform for denne pasientgruppen (12;13). Derimot vil ikke et nytransplantert, denervert hjerte med redusert hjertefrekvensrespons kunne henge med på trening med høy belastning og store intensitetsforskjeller (intervalltrening). Derfor bør nytransplanterte pasienter trene mer etter ”steady state” prinsippet, dvs. jevn belastning ved kondisjonstrening, og heller ikke for stor belastning på grunn av liten hjertefrekvensreserve (høy hvilefrekvens og lav maksimalfrekvens). Hvis den forsinkede hjertefrekvensresponsen vedvarer, slik man lenge har trodd, så innebærer det store begrensninger for den transplanterte i forhold til deltagelse i eksisterende treningstilbud rundt om i landet. Eksisterende tilbud til hjertepasienter er i de fleste tilfeller lagt opp etter ulike intervallmodeller, og det finnes ingen skreddersydde opplegg for hjertettransplanterte pasienter i Norge.

1.3 Betydning av rehabilitering

På Rikshospitalet er det stor kompetanse på riktig rehabilitering i den postoperative fasen etter transplantasjonen, men det er mindre kunnskap om den videre utviklingen, og hva som er riktig trening senere i forløpet. Dette anses relevant da trening er en helt essensiell faktor med tanke på å bygge opp og opprettholde en best mulig helsetilstand hos de transplanterte livet ut, og for å øke livslengden og livskvaliteten. De fleste som blir transplantert har vært alvorlig syke i mange år før selve transplantasjonen og har gradvis fått svært redusert funksjonsnivå. Estimert levetid uten transplantasjon skal være 6-12 måneder for å bli akseptert for transplantasjon (14).

For majoriteten av pasientene har årene frem mot en transplantasjon vært preget av inaktivitet, med dekondisjonering og muskelatrofi som konsekvens. Dette er en utfordring i seg selv med tanke på rehabiliteringen, fordi fysisk utfoldelse kanskje ikke har vært en del av livet for pasienten på mange år, og nå må det bli en naturlig del av det nye livet på linje med livslang medikasjon.

De aller fleste hjertetransplanterte må bruke immunsuppressive medikamenter som cyclosporin (CyA), kortikosteroider, azathioprine (Imurel) og mycophenolat (Cell Cept). Hensikten med disse medikamentene er å dempe kroppens forsvarssystem for å hindre rejeksjon (avstøtning) av det nye organet. Den medikamentelle behandlingen er helt nødvendig, men har dessverre en rekke negative bivirkninger på kropp og helse. Blant annet økt risiko for osteoporose (benskjørhet), som videre disponerer for ryggproblemer og økt risiko for brudd, påvirkning av nyrefunksjon, direkte påvirkning av blodkar som kan gi høyt blodtrykk og forandringer i hjertets kransarterier, muskelsvekkelse, skjelvninger (tremor) og kramper i muskulaturen. Økt matlyst er en velkjent bivirkning ved bruk av kortikosteroider, noe som disponerer for overvekt og de helseproblemene det igjen kan medføre. Andre forhold er hudforandringer og hudkreft, magesår, økt tretthet, psykiske plager med depresjon og angst (14). Fysisk aktivitet som virkemiddel er i stor grad med på å motvirke og nøytralisere mange av disse negative effektene (4;15).

1.4 Bakgrunn for studien / Pilotundersøkelse

Fra 2001 innførte Seksjon for Hjerterehabilitering ved Rikshospitalet systematisk trening, testing og oppfølging av alle voksne hjertetransplanterte pasienter innlagt på sykehuset eller på pasienthotellet. Gjennomgang av disse dataene viste at det skjer store endringer i hjertefrekvensresponsen hos mange allerede i løpet av de første månedene etter transplantasjon, noe som *kan* være tegn på at reinnervasjon inntreffer. En pilotundersøkelse med oppsummering av utviklingen hos noen av disse pasientene bekreftet dette (3), og er bakgrunnen for den større og mer omfattende datainnsamlingen dette prosjektet baserer seg på.

Datainnsamling er gjort for alle pasienter som har gjennomgått denne testingen og oppfølgingen fra den startet høsten 2001 til Seksjon for Hjerterehabilitering ble nedlagt høsten 2007.

Prosjektets hovedformål har vært å kartlegge endring av hjertefrekvensresponsen etter hjertetransplantasjon for derigjennom å bedre kunne gi råd om trening og for å kunne stille nye, gode spørsmål for videre forskning.

1.5 Presentasjon av problemstilling

Hovedmål med studien:

- *Å kartlegge endringer i hjerterefrekvensrespons, før, under og etter arbeid hos hjertetransplanterte pasienter, i løpet av det første året etter transplantasjon.*

Spesifikke delspørsmål

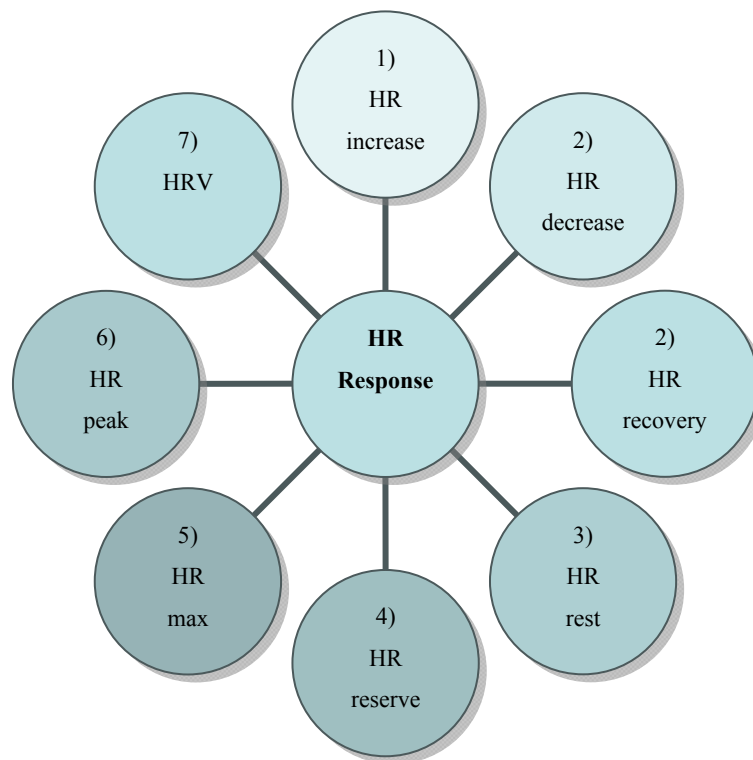
Hovedmålet i prosjektet søkes belyst gjennom følgende forskningsspørsmål:

- Hvilke endringer, hvis noen, skjer med hjerterefrekvensen i hvile, hjerterefrekvensen ved maksimal belastning, og hjerterefrekvensresponsen ved oppstart og avslutning av fysisk arbeid?
- Hos hvor mange inntreffer en viss normalisering av hjerterefrekvensresponsen i løpet av det første året etter transplantasjon?
- Hvilke forskjeller er det mellom den gruppen som oppnår en viss normalisering og den som ikke gjør det?
- Dersom normalisering inntreffer, hvordan er denne normaliseringen sett i forhold til friske referansepersoner?
- Endres arbeidskapasiteten, og er det sammenheng mellom normalisering av hjerterefrekvensrespons og arbeidskapasitet?

2. TEORETISK REFERANSERAMME

2.1 Hjerterefrekvensrespons (Heart Rate (HR) response)

Det normale hjertets kronotropiske responser til fysisk aktivitet er assosiert med parallelle hemodynamiske forandringer i forhold til å oppfylle kroppens metabolske krav. Kronotropiske effekter (av ”krono” som betyr tid) er mekanismer som endrer hjerterefrekvensen. Det autonome (ikke viljestyrte) nervesystemet spiller en viktig rolle i moduleringen av normal hjerterefrekvens. Begrepet hjerterefrekvensrespons (kronotrop respons) innebærer mange parametere/elementer (figur 1) og reflekterer noe av den komplekse interaksjonen mellom det autonome nervesystemet og det kardiovaskulære systemet under fysisk aktivitet (16-18).



Figur 1 *Variabler for hjerterefrekvensrespons*

- | | |
|----|---|
| 1) | <i>HR increase – frekvensøkning ved oppstart av arbeid</i> |
| 2) | <i>HR decrease / HR recovery – fall i frekvens etter avsluttet arbeid</i> |
| 3) | <i>HR rest – hvilefrekvens</i> |
| 4) | <i>HR reserve – hjerterefrekvensreserve (HR peak minus HR rest)</i> |
| 5) | <i>HR max – estimert maksimalfrekvens (220 minus alder)</i> |
| 6) | <i>HR peak – høyest oppnådd hjerterefrekvens</i> |
| 7) | <i>HRV – hjerterytmevariabilitet</i> |

2.1.1 Det autonome nervesystem (ANS)

Det autonome (ikke viljestyrte) nervesystem (ANS) er delt inn i det parasympatiske- og det sympatiske nervesystem. ANS er hovedsaklig et efferent system som viderefører impulser fra sentralnervesystemet til perifere organer. Dette innebærer blant annet kontroll over hjerterefrekvensen, hjertets kontraksjonsevne, konstriksjon og dilatasjon av blodårer. Hensikten med dette er at kroppen kan møte de økte metabolske krav og at blodet dirigeres dit det er størst behov. Det finnes også noen afferente fibre som innnerverer baroreseptorer og kjemoreseptorer i carotid sinus og aortabuen, som er viktige for kontroll av hjerterefrekvens, blodtrykk og respirasjon (16).

Det parasympatiske nervesystem (PNS)

Den primære parasympatiske innervasjonen av hjerte og lunger (og flere andre organer) er nervus Vagus, den 10. hjernenerven. I forhold til hjertet er en av PNS' hovedoppgaver "energisparing" ved blant annet å redusere hjerterefrekvensen og blodtrykket. En normal PNS aktivitet er således hovedbestemmende for hjertets hvilefrekvens og for en adekvat normalisering av frekvensen etter arbeidets avslutning. Den kjemiske transmitteren ved synapser i PNS er acetylkolin (kolinerge mekanismer). Vagus' innflytelse reduseres ved økende alder, noe som blant annet gir utslag i økt hvilefrekvens. Den eneste kjente fysiologiske stimulus som øker denne innflytelsen er jevnlig dynamisk trening (16).

Det sympatiske nervesystem (SNS)

I det sympatiske nervesystem (SNS) er hovedsaklig den kjemiske transmitteren noradrenalin (adrenerge mekanismer). I kontrast til PNS mobiliserer SNS raske reaksjoner når det er påkrevd. Det skjer ikke bare ved fysisk aktivitet, men også i situasjoner med fare for hemodynamisk kollaps eller respirasjonssvikt. SNS omtales ofte som overlevelsesmekanismen eller "fight or flight" mekanismen. Sympatisk stimulering øker også produksjonen av katekolaminer (katastrofehormoner; viktigst er adrenalin) i binyrene, som forsterker den sympatiske effekten via nerveender direkte på de ulike organene (16). Effekten av den økte adrenalinproduksjonen utgjør et vesentlig tregere system, og det tar drøyt 30 sekunder før alle cellene i kroppen har fått beskjed om denne økte produksjonen (19).

2.1.2 Hjerterefrekvensvariabler

I avsnittene videre vil det bli presentert en rekke begrep /variabler som er essensielle i forhold til hjerterefrekvensrespons (kronotrop respons) og som blir hyppig brukt videre i oppgaven. De engelske forkortelsene er i stor grad benyttet, både i tabeller, illustrasjoner og tekst, da disse er kortere og mer anvendelige enn norske oversettelser. Forklarende tekst på norsk vil alltid følge tabeller og figurer.

Økning av hjerterefrekvens (HR increase)

Ved oppstart av fysisk arbeid skjer en endring av den autonome balansen med redusert parasympatisk- og økt sympatisk aktivitet, med en hjerterefrekvensøkning til følge (20).

Hjerterefrekvensens respons på trening reflekterer altså balansen mellom tilbaketrekking av Vagus' påvirkning (parasympatikus) og den økte sympatiske aktiviteten. Tilbaketrekking av vagusaktiviteten ved påbegynt fysisk arbeid kan alene forårsake en frekvensøkning på rundt 30 slag per minutt (bpm - beats per minute), mens en ytterligere økning har sammenheng med økning av både sympatisk nerveaktivitet og sirkulerende katekolaminer.

Sympatikusaktiviteten øker når den metabolske etterspørselen er høyere enn ca. 30 % av maksimalt oksygenopptak ($VO_2\text{max}$) (16;21). En unormal hjerterefrekvensrespons, oftest omtalt som redusert hjerterefrekvensrespons (kronotropisk insuffisiens²) er relatert til unormal autonomisk balanse og er en sterkt predikerende faktor for risiko for kardiovaskulære hendelser (23). Det er også vist at en unormalt stor hjerterefrekvensøkning ved oppstart av fysisk arbeid kan være predikerende for kardiovaskulære hendelser (24).

Det er store individuelle forskjeller når det gjelder hvor fort og hvor mye hjerterefrekvensen øker ved oppstart av arbeid, og det finnes ingen gode referanseverdier for dette i litteraturen. Dette har sannsynligvis sammenheng med at hjerterefrekvensen hos mange ofte kan øke før arbeidet starter (central command³), altså før de autonome mekanismer inntreffer.

² Chronotropic Incompetence (heart rate impairment), eller fornorsket "kronotropisk insuffisiens" er et sentralt begrep som brukes for å beskrive redusert hjerterefrekvensrespons ved fysisk aktivitet. De vanligste parametrene man måler kronotropisk insuffisiens ut fra er % HR max, % HR reserve og HR recovery (17;18;22).

³ Central Command – til forskjell fra det autonome (ikke viljestyrte) nervesystemet betegner "central command" påvirkning fra sentralnervesystemet. Denne påvirkningen forsterker den sympatiske "fight or flight" mekanismen (25;26).

Restitusjon (reduksjon av hjerterefrekvens) etter avsluttet arbeid (HR decrease / HR recovery)

En reduksjon i hjerterefrekvensen skjer normalt sett umiddelbart etter avslutning av fysisk arbeid, først og fremst på bakgrunn av reaktivering av parasympatikus og dernest deaktivering av det sympatiske nervesystem (16).

Det er vanlig å måle restitusjon de første 1 til 2 minutter etter avsluttet arbeid, og dette angis som antall reduserte slag per minutt (bpm – beats per minute) sammenliknet med frekvensen ved maksimal belastning. Grad av restitusjon avhenger i stor grad av kondisjonsnivå, men en restitusjon < 12 bpm 1 minutt etter avsluttet arbeid, eller en restitusjon < 22 bpm 2 minutter etter avsluttet arbeid, er et uttrykk for en autonom ubalanse. Dette regnes som patologisk og er assosiert med kronotropisk insuffisiens og økt risiko for kardiovaskulære hendelser (16;27). Mange studier har vist at HR recovery er en god markør for parasympatisk aktivitet (28;29).

Estimert maksimal hjerterefrekvens (HR max)

HR max betegner estimert maksimalfrekvens i forhold til alder. Maksimal hjerterefrekvens reduseres med økende alder og den vanligste formelen for beregning av verdien er: $[220 - \text{alder}]$ med en variasjon på $\pm 15\%$ (16;30).

Høyest oppnådd hjerterefrekvens (HR peak)

Til forskjell fra den estimerte maksimale hjerterefrekvensen, er dette den høyest oppnådde maksimale hjerterefrekvensen målt under hardt fysisk arbeid. Det er ofte vanskelig å være helt sikker på at den individuelle maksimale frekvensen er nådd. Den avhenger ikke bare av alder, men av type aktivitet som utføres, evne til å anstrenge seg og å tåle anstrengelse, samt eventuelle andre begrensninger eller handikap (30).

Oppnådd prosent av estimert maksimal hjerterefrekvens (% HR max)

% HR max er et produkt av både høyest oppnådd hjerterefrekvens (HR peak) og estimert maksimalfrekvens justert for alder (HR max). Derfor er dette den mest informative variabelen å bruke. Formelen er: $[\text{HRpeak} / (220 - \text{alder})] \times 100$. Betegnelsen kronotropisk insuffisiens er i stor grad basert på denne variabelen. Høyere hjerterefrekvens er assosiert med høyere blodtrykk, økt respirasjonsfrekvens, økt oksygenopptak, økt slagvolum etc., som alle er nødvendige hemodynamiske forandringer når kroppen utsettes for anstrengelse i form av fysisk aktivitet.

Grensen for hva som betegnes som normal kronotrop respons varierer fra 75 -85 %.

Tendensen synes å være at nyere studier opererer med de ”strengeste” grensene hvor oppnådd prosent av estimert maksimal hjerterefrekvens < 85 % klassifiseres som kronotropisk insuffisiens (reduisert hjerterefrekvensrespons). (17;18;22;23;31;32).

Hvilefrekvens (HR rest)

Gjennomsnittlig hvilefrekvens hos voksne er 72 slag per minutt (bpm- beats per minute), med referanseverdi 50-90 bpm (33). Hvilefrekvens > 90 bpm betegnes som sinus tachycardi og hvilefrekvens < 50 bpm som sinus bradycardi, dersom man ikke er toppidrettsutøver (34).

Bortfallet av nervus Vagus’ påvirkning er svært tydelig hos det nytransplanterte, denerverte hjertet som har en forhøyet hvilefrekvens (100-110 bpm) (16).

Hjerterefrekvensreserve (HR reserve)

Hjerterefrekvensreserve er høyeste oppnådde maksimalfrekvens minus hvilefrekvens (HR peak - HR rest). Jo høyere hjerterefrekvensreserve, dess bedre, og lav hjerterefrekvensreserve justert for alder er assosiert med kronotropisk insuffisiens (16). Hos friske ser man vanligvis en hjerterefrekvensreserve på > 90 bpm (4). En hjerterefrekvens reserve < 89 er funnet assosiert med økt risiko for kardiovaskulære hendelser (35).

Oppnådd prosent av estimert hjerterefrekvensreserve (% HR reserve)

% HR reserve er et produkt av hjerterefrekvensreserven og estimert maksimalfrekvens, og er et bedre og mer nøyaktig mål enn HR reserve fordi det er korrigert for alder. Formelen for oppnådd prosent av estimert hjerterefrekvensreserve er: $[(HR\ peak - HR\ rest) / (220 - age - HR\ rest)] \times 100$. En oppnådd reserve < 80 % er definert som unormal og er assosiert med kronotropisk insuffisiens (22;27). % HR reserve brukes ofte som et mål på CRI (Chronotropic Response Index), som beskriver akkurat det samme, men da brukes bare første del av formelen: $[(HR\ peak - HR\ rest) / (220 - age - HR\ rest)]$. En ratio < 0.8 regnes som patologisk (36).

Hjerterytmvariabilitet (HRV)

Hjerterytmvariabilitet (HRV) gir mye informasjon om det autonome nervesystemet. HRV måles oftest ved hjelp av Holter monitorering⁴ og er et nyttig verktøy for å kunne si noe om grad av reinnervasjon. Litteraturen på HRV er kompleks med mange parametere, men det finnes i hovedsak to typer analyser: analyse av variasjonen av tidsintervallene og spektralanalyse. Det skilles blant annet mellom lavfrekvente (LF) og høyfrekvente (HF) komponenter i målingene. Respirasjonssvingninger og parasympatisk tonus reflekteres i HF, mens LF-komponenten influeres både av sympatikus og parasympatikus. Forholdet mellom LF og HF brukes ofte som et mål på balansen mellom det sympatiske og det parasympatiske nervesystem; symptovagal balanse (16;28;37).

2.2 Tidligere forskning

Årsaken til den reduserte arbeidskapasiteten hos hjertetransplanterte pasienter er kompleks, men de fleste finner en sammenheng med redusert pumpekapasitet (slagvolum) eller minuttvolum (slagvolum x hjerterefrekvens) på grunn av manglende nerveforsyning og manglende hjerterefrekvensøkning under arbeid.

Flere forskningsprosjekt har derfor forsøkt å kartlegge om det kommer en reinnervasjon med tiden, og hvorvidt dette kan forklare en økt arbeidskapasitet. Mange studier beskriver en viss reinnervasjon av sympatikus selv om det er sprikende og svært varierende resultater.

En reinnervasjon av parasympatikus synes å være enda mer usikker. Det finnes flere ulike måter å vurdere reinnervasjon på, både direkte og indirekte (invasive og non-invasive). Noen eksempler på slike metoder presenteres nedenfor.

En meta-analyse (2005) av eksisterende studier angående reinnervasjon, gir ingen klare konklusjoner på når og hos hvem en eventuell reinnervasjon kan inntreffe. *"While sympathetic reinnervation may occur over time, it is inconsistent, and partial in nature"* (4).

⁴ Holter monitor er et lite bærbart EKG apparat som kontinuerlig registrerer og lagrer informasjon om hjerterefrekvensen, f.eks i 24 timer.

2.2.1 Eksempler på metoder for vurdering av reinnervasjon

Kardial frigjøring av noradrenalin

En mulig måte å teste sympatisk reinnervasjon hos mennesker på, er ved å måle frigjøring av noradrenalin fra hjertet. Dette gjøres praktisk ved å måle konsentrasjon av noradrenalin i tilførende og fraførende kar, det vil si at man måler gradienten, for eksempel som respons på: 1) Tyramin og/eller 2) En utholdende statisk øvelse med knyttet hånd. Tyramin tilføres intravenøst og øker frigjøring av noradrenalin fra sympatiske nerveender. Det å statisk knytte hånden, vil normalt sett refleksivt forårsake frigjøring av noradrenalin fra hjertet dersom refleksbuen er intakt (noe som forutsetter sympatisk innervasjon). Wilson et al. (38) var de første som fant signifikant økning i kardial frigjøring av noradrenalin som respons på tyramin i 1991. I denne studien ble tre grupper testet på måten beskrevet ovenfor. Studiepopulasjonen besto av 12 transplanterte pasienter tidlig i forløpet (gj.snitt 3.1 ± 0.4 mnd.), 50 transplanterte lenger ut i forløpet (gj.snitt 37 ± 3 mnd.) og 8 ikke-transplanterte pasienter (kontrollgruppe). Tidlig i forløpet utløste verken tyramin eller det å knytte hånden noen signifikant økning i frigjøring av noradrenalin. Blant pasientene lenger ut i forløpet så man derimot en signifikant økning. Sannsynligheten for økt frigjøring av noradrenalin økte proporsjonalt med tiden etter transplantasjon og nådde maksimalt nivå 4 år etter transplantasjon. Nivået nådde imidlertid ikke adrenalinnivået hos kontrollgruppen, og det ble konkludert med at kun en begrenset sympatisk reinnervasjon inntraff, og at det var store individuelle variasjoner blant pasientene (38).

PET (positron-emission tomography)

PET er en ikke-invasiv scanningteknikk som kan gi tredimensjonale bilder av ulike prosesser i kroppen. Ved å injisere ulike former for kontrast (radiotracers) kan man via bilder spore aktivitet, både med tanke på metabolismen i myocard og sympatisk aktivitet i venstre ventrikkel. I en studie av Bengel et al. (38) ble 29 transplanterte pasienter (tid etter transplantasjon 3.2 ± 2.1 år, alder 56 ± 10 år) testet både i hvile og under arbeid, og sammenliknet med 10 friske kontroller. 16 av de hjertetransplanterte pasientene (55 %) hadde tegn på sympatisk reinnervasjon. Graden av reinnervasjon varierte fra 6 til 47 % av venstre ventrikkel (gjennomsnittlig 24 %). Gruppen som hadde tegn på reinnervasjon hadde signifikant høyere arbeidskapasitet (128 versus 108 watt), høyere maksimalfrekvens under arbeid (143 versus 121 bpm), donors alder var lavere (31 versus 45 år) og det var lengre tid siden transplantasjonen (4.4 versus 1.7 år).

Gjennomsnittsalder var lik i begge gruppene. I hvile var det ingen forskjell mellom gruppene hverken for hvilefrekvens eller ejeksjonfraksjon (hjertets pumpekapasitet). Under arbeid var derimot ejeksjonsfraksjonen signifikant bedre, og på nivå med kontrollgruppen, blant de med tegn til reinnervasjon (39).

Hjertefrekvensvariabilitet (HRV)

Hjertefrekvensvariabilitet (HRV) gir informasjon om det autonome nervesystemet og er en indirekte måte å vurdere reinnervasjon på. HRV måles oftest ved hjelp av Holter monitorering (bærbart EKG apparat). Et normalt hjerte har en viss variasjon i HRV på grunn av endringer av autonom tonus, mens et nytransplantert hjerte som er denervert, har nedsatt HRV. Det skilles blant annet mellom lavfrekvente (LF) og høyfrekvente (HF) verdier.

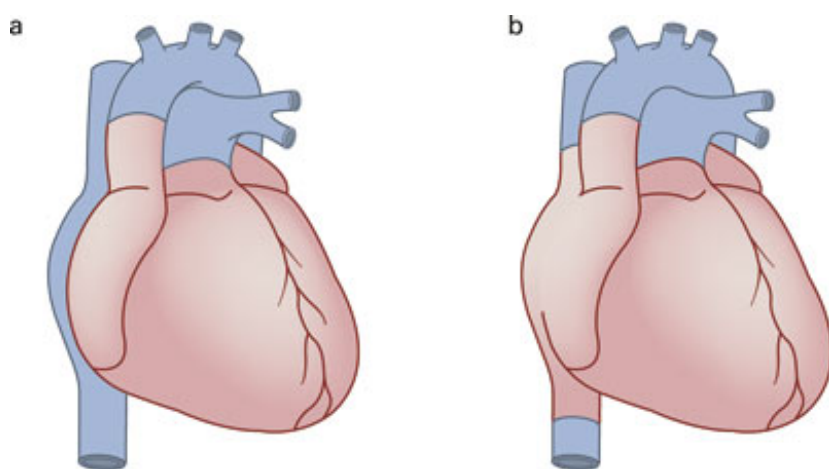
Respirasjonssvingninger og parasympatisk tonus reflekteres i HF, mens LF-komponenten influeres både av sympatikus og parasympatikus. Forholdet mellom LF og HF (LF/HF ratio) brukes ofte som et mål på balansen mellom det sympatiske og det parasympatiske nervesystem; symptovagal balanse (16;28;37).

Det finnes flere eksempler på studier som viser at HRV, hos noen, bedres en viss tid etter transplantasjon (11). En studie av Sanatani, som det refereres til her, understreker at det ikke er satt særlig fokus på mekanismene som ligger bak en eventuell reinnervasjon. Én hypotese er at donorhertet får autonom reinnervasjon. Hvorvidt nerveimpulser fra mottaker til donorhertet ("atrioatrial conduction") spiller en rolle, hadde ikke vært sett på.

Sanatanis studie tok for seg 21 barn (alder 4 - 217 måneder, 26 dager - 71 måneder etter transplantasjon), og så på signaler både fra mottaker og donor for å observere evt. markører for overføring av impulser ("conduction properties") mellom mottakers og donors atrie, ved hjelp av Holter monitorering. Funnene de gjorde var at HRV ikke nådde normalverdier for noen av de undersøkte, og det forekom heller ingen endringer over tid (studien varte kun i 6 måneder). Bare hos 1 pasient ble det dokumentert forbindelse mellom det "gamle" og det nye atriet ("atrioatrial association") (11).

Operasjonsteknikker

Det benyttes i hovedsak to ulike operasjonsteknikker; *bi-atrial anastomose* eller *bi-caval anastomose*. Ved biatrial anastomose (Shumway-teknikken) blir mottakers egen bakvegg av venstre og høyre forkammer stående igjen og donorhjertet sys på disse, før aorta, lungearterie og lungevenene kobles sammen (figur 2 a). Ved bicaval anastomose blir bare litt av venstre forkammer med lungeveneåpningene stående tilbake (figur 2 b). Siden 1998 er det bi-caval anastomose som i all hovedsak har vært benyttet som førstevalg ved Rikshospitalet (1).



Figur 2 Skjematisk tegning av hjertetransplantasjon

a) kobling mellom begge forkamre og
b) venstre forkammer pluss begge hulvener.
(Transplantatet i rødt og mottakers
karsystem i blått).

Det er ikke funnet mange eksempler på studier hvor det undersøkes om de ulike operasjonsteknikker spiller en rolle i forhold til reinnervasjon. I følge Bernardi et al. (40) åpner den bicavale metoden for mulig reinnervasjon både av sympatikus og parasympatikus, mens den biatriale kun for sympatisk reinnervasjon.

I en studie av Beckers et al. (7) ble 1009 24-timers Holter-registreringer analysert. Disse 1009 registreringene var fordelt på 216 hjertetransplanterte pasienter, som var fulgt fra den helt postoperative fasen og opp til 10 år etter transplantasjon. Resultatene viste at studiepopulasjonen delte seg i tre grupper. 35.2 % ble klassifisert som fortsatt denervert etter 10 år. Majoriteten (57.4 %) havnet i en ”mellomgruppe” hvor det kun ble funnet små endringer i det lavfrekvente området, gjennomsnittlig fra 6 år etter transplantasjon. Den siste gruppen (7.4 %) hadde en klar tendens til økning, både i lavfrekvent og høyfrekvent område fra 4 år etter transplantasjon, noe som indikerer reinnervasjon både fra sympatikus og parasympatikus (7). Denne studien viste klare tegn til reinnervasjon bare hos et svært begrenset antall og først mange år etter transplantasjon. Andre studier bestrider dette.

En lignende studie av Halpert et al. (41) som undersøkte HRV hos 37 pasienter, 1 – 122 måneder etter transplantasjon, fant at 10 av pasientene, transplantert for 3 år siden eller mer, hadde signifikante tegn på reinnervasjon av sympatikus, men ingen holdepunkter for økt parasympatisk aktivitet.

Lovric et al. (42) beskriver flere spennende funn i en studie fra 2004. 12 pasienter, > 1 år etter transplantasjon, ble testet med henblikk på å se hva som eventuelt inntreffer først; sympatisk reinnervasjon av venstre ventrikkel (testet ved MIBG⁵) eller sympatisk reinnervasjon av sinusknuten (testet ved HRV). Hos 6 (50 %) fant man reinnervasjon av venstre ventrikkel, og hos 6 (50 %) fant man reinnervasjon av sinusknuten. Disse ble igjen inndelt i fire kategorier: noen med 1) både tegn til reinnervasjon av ventrikkel og sinusknute, 2) kun reinnervasjon av sinusknuten, 3) kun reinnervasjon av ventrikkelen, 4) helt uten tegn til reinnervasjon. Kun to stykker hadde både reinnervasjon av sinusknute og venstre ventrikkel. Det ble konkludert med at sympatisk reinnervasjon av sinusknuten og reinnervasjon av venstre ventrikkel kan inntreffe uavhengig av hverandre. Reinnervasjon av både venstre ventrikkel og sinusknuten er assosiert med økt funksjonell kapasitet (42). En tilsvarende studie (n=38) av Überfuhr et al. (43) har holdepunkter for at delvis sympatisk reinnervasjon av ventrikkelen inntreffer før reinnervasjon av sinusknuten.

⁵ Sympatisk reinnervasjon av venstre ventrikkel kan måles ved opptak av MIBG (iodone-123-meta-iodobenzyguanidine)

2.2.2 Hjerterefrekvensrespons og arbeidskapasitet

Mye forskning viser at trening gir gunstige fysiologiske effekter og gir økt overlevelse. Det fokuseres på at valg av treningsmetode må ta hensyn til hjertetransplanterte pasienters denerverte hjerterefrekvensrespons og hemodynamiske respons på trening, men at dette er faktorer som kan endre seg utover i forløpet (4). Tegn på normalisering av hjerterefrekvensresponsen under arbeid er en indirekte metode å vurdere reinnervasjon på.

I en studie fra Rikshospitalet (1996) ble det hos 159 hjertetransplanterte pasienter funnet at redusert oksygenopptak, særlig de to første årene etter transplantasjon, delvis hadde sammenheng med kronotropisk insuffisiens. Videre var maksimal arbeidskapasitet korrelert med maksimal hjerterefrekvens. Økningen i hjerterefrekvens under arbeid, og fallet i hjerterefrekvens etter endt arbeid, var også høyere jo lenger ut i forløpet man kom, hvilket kunne tyde på en partiell reinnervasjon over tid (44).

En ferskere studie som undersøkte respons av trening hos transplanterte, understrekte at på tross av en betydelig bedring i fysisk kapasitet i løpet av de første årene etter transplantasjon, lå de fleste verdier langt under det som er normale forventede verdier hos friske (2). Denne studien omfattet 47 pasienter fulgt over 5 år. Ett år etter transplantasjon var oksygenopptaket ($VO_{2\max}$) $48,6 \pm 1,7$ %. Oppnådd prosent av estimert maksimalfrekvens (% HR max) var 65 ± 1 , og var fortsatt like lav 5 år etter transplantasjon (2).

Karapolat et al. (36) sammenliknet effekten av hjemmebasert egentrening (n=20) med trening i regi av sykehus (n=20) på ulike fysiologiske variabler. De fant ingen endringer blant gruppen som trente hjemme, men fikk signifikante endringer ($p < 0.05$) for $VO_{2\max}$, Duke Treadmill Score (mål på utført arbeid), og hjerterefrekvensreserve (HR reserve) hos gruppen som hadde veiledet trening. Ingen endringer ble funnet i oppnådd prosent av aldersestimert frekvensreserve (% HR reserve) eller i reduksjon av hjerterefrekvens (HR recovery) 1 minutt etter avsluttet arbeid (36).

Når det gjelder vurdering av kronotropisk insuffisiens / kronotrop respons er det mest brukte parameteret oppnådd prosent av aldersestimert maksimalfrekvens (% HR max). Det er i mange studier vist sterk sammenheng mellom %HR max, %HR reserve og HR recovery, og disse brukes både sammen eller hver for seg i vurdering av kronotrop respons (17;45;46).

2.2.3 Normalisering av frekvensrespons hos transplanterte pasienter

Det er kun funnet en studie, fra Mayo klinikken i USA fra 2002, som tidligere har forsøkt å definere delvis normalisert hjertefrekvensrespons ("*partial normalization of the heart rate response*") hos hjertetransplanterte pasienter (47).

Denne definisjonen består av følgende 3 elementer:

- 1) Økning i hjertefrekvens for hvert minutt med økende belastning
- 2) Maksimal hjertefrekvens samsvarer med maksimal belastning
- 3) Nedgang i hjertefrekvens hvert minutt i restitusjonsperioden.

Her ble det *ikke* stilt krav til hvor høy den maksimale hjertefrekvensen skulle være i forhold til normalverdier (for eksempel $\% \text{HR max} \geq 85$). Det var heller ikke stilt krav til hvor mye hjertefrekvensen skulle stige eller synke ved oppstart / avslutning av arbeid, bare *at* den skulle respondere i løpet av det første minuttet etter påbegynt eller avsluttet arbeid.

Studien inkluderte 95 hjertetransplanterte (77 menn og 18 kvinner), gjennomsnittsalder 49 ± 14 år. Alle ble testet 1 år etter transplantasjon i perioden 1988-1998. En tredjedel (34 %) ble definert til å ha oppnådd delvis normalisering av hjertefrekvensresponsen i tråd med definisjonen presentert ovenfor. De 32 personene som ble klassifisert til "delvis normalisert" hadde høyest oppnådd hjertefrekvens (HR peak) på 147 ± 18 slag per minutt (bpm- beats per minute), mens de som ikke var normalisert hadde 134 ± 21 bpm ($p=0.008$).

Hjertefrekvensreserven (HR reserve) var 46 ± 15 bpm versus 33 ± 15 bpm ($p<0.001$).

Det ble ikke funnet noen signifikante forskjeller mellom gruppene når det gjaldt kjønn, alder, donors alder, body mass index (BMI) eller selvrapportert aktivitetsnivå. Heller ikke ble det funnet signifikante forskjeller mellom gruppene for variablene hvilefrekvens (HR rest) eller maksimalt oksygenopptak ($\text{VO}_{2\text{max}}$). Gruppen definert som "delvis normalisert" viste derimot større utholdenhet ved tredemølletesten (gjennomsnittlig 1 minutt lenger varighet) enn gruppen som fortsatt var denervert (47).

Erfaringen fra Seksjon for Hjerterehabilitering ved Rikshospitalet og funnene i studien denne oppgaven omhandler, støtter på noen områder tidligere publiserte resultater, mens de på andre områder er motstridende sett opp mot funnene i noen av studiene nevnt ovenfor.

“Despite many studies, cardiac reinnervation after heart transplantation is not yet fully understood” (5)

3. METODE

3.1 Hensikt

Siden et nytransplantert hjerte er denervert (mangler nerveforsyning) har hensikten med denne studien vært å undersøke den kardiovaskulære respons på arbeid med spesiell vekt på hjertefrekvensresponsen før, under og etter arbeid. Det viktigste målet har vært å kartlegge endringer i hjertefrekvensrespons hos hjertetransplanterte pasienter i løpet av det første året etter transplantasjon.

3.2 Design

Dette er en strukturert, prospektiv, ikke-eksperimentell oppfølgingsstudie. Oppfølgingstiden var ett år og pasientene ble testet ved 3 tidspunkt. De ble testet for fysisk funksjon i henhold til utarbeidet testprotokoll (beskrevet i avsnitt 3.4.2) i løpet av de første 10 ukene etter transplantasjon (baseline) og gjennomgikk samme test 6 og 12 måneder etter operasjonen.

3.3 Utvalg

Den totale populasjonen av hjertetransplanterte i Norge var 329 personer pr 01.07.07. Det transplanteres i gjennomsnitt 25-30 stykker pr. år. Disse er geografisk spredt over hele landet og inkluderer både voksne og barn.

3.3.1 Inklusjonskriterier

- Nylig hjertetransplanterte
- Alder > 16 år
- Optimal medisinsk behandling
- Hemodynamisk og klinisk stabile

I denne studien inngår voksne hjertetransplanterte pasienter med et normalt postoperativt forløp⁶, som deltok i Seksjon for Hjerterehabiliterings trening, testing - og oppfølgingsprogram ved Rikshospitalet, i perioden fra det startet i desember 2001 og frem til oktober 2007. Datainnsamlingen stoppet av strategiske årsaker da seksjonen ble besluttet nedlagt 1.oktober 2007. De som ble transplantert etter mars 2007 er ikke inkludert i datamaterialet da transplantasjon i mars var siste mulighet for å få foretatt 6 måneders kontroll innen seksjonen opphørte å eksistere.

Rehabiliteringen ved Seksjon for Hjerterehabilitering skulle være en del av standardtilbudet for behandling og oppfølging av voksne hjertetransplanterte med et ukomplisert postoperativt forløp⁶, og i utgangspunktet skulle alle pasienter som ble henvist til fysisk opptrening inkluderes. Alle stabile pasienter som kunne dra nytte av tilbudet ble anbefalt å delta i programmet og ga muntlig samtykke. Det var frivillig deltakelse, og de kunne hoppe av uten særskilt grunn. Siden Seksjon for Hjerterehabilitering var lokalisert utenfor Rikshospitalets område viste det seg vanskelig å få programmet godt implementert i de kliniske rutiner. Blant de som aldri ble henvist til programmet antas årsakene å være blant annet: komplikasjoner hos pasientene, dødsfall, rask utskriving eller hjemreise, svikt i rutiner, uvitenhet om programmet, gjennomtrekk av helsepersonell, fravær og ferieavvikling. Av de totalt 179 transplantasjonene (voksne, barn og retransplantasjoner) som ble utført i inklusjonsperioden ble 146 (82%) henvist til Seksjon for Hjerterehabilitering for oppfølging.

3.3.2 Eksklusjonskriterier

Pasientrelaterte eksklusjonskriterier:

- Alder < 16 år
- Ustabilt forløp eller sykdom
- Alvorlig reaksjon (avstøtning)
- Behov for revaskularisering eller annen intervensjon

⁶ Med ukomplisert / normalt postoperativt forløp menes de som følger et forventet forløp og som ikke får alvorlige komplikasjoner som for eksempel nødvendiggjør ny intervensjon eller langvarig sengeleie etter operasjonen.

- Infeksjoner, sår eller hudsykdommer
- Fysiske handicap / redusert fysisk funksjon som forhindret deltakelse
- Annet

Andre eksklusjonskriterier:

- ”Dropout” av ukjent årsak etter baselinetesting
- Rutinesvikt / praktiske årsaker (prioritering av andre medisinske undersøkelser, forsinkelser i programmet, sykdom blant helsepersonell, ferieavvikling, dobbeltbooking etc.)

Totalt ble 146 henviste pasienter vurdert for studien i den aktuelle perioden. Av disse inngår 77 pasienter (53%) i det endelige materialet. Årsaker for eksklusjon fordeler seg som vist i tabell 1.

Tabell 1 *Årsaker til eksklusjon fra datamaterialet som inngår i studien*

Ustabil sykdom / postoperative komplikasjoner	n=4
Alvorlig reaksjon	n=5
For dårlig fysisk funksjon / fysiske handicap	n=7
Annet*	n=2
Kun testet ved baseline	n=31
Ikke testet pga. rutinesvikt	n=20

**forhindret fra å møte pga. sykdom i nær familie*

3.4 Evalueringsverktøy

De mest sentrale bakgrunnsvariablene er kjønn, alder, transplantasjonsdato, diagnose og varighet av hjertesvikt før transplantasjon, andre sykdommer, ischemitid⁷ under operasjon, donors alder og medikamentbruk. Ved alle kontroller ble det registrert aktivitetsnivå, BMI (body mass index), blodtrykk, medikamentbruk, medisinske prøvesvar av interesse; som blodprøver, biopsier og ekkokardiografi. Hovedmåleverktøyet var test av hjertefrekvensresponsen. I tillegg ble det gjort lungefunksjonsmåling (spirometri), og fra 2005 også indirekte O₂-opptak og registrering av hjerterytmevariasjon (HRV). Disse testene vil ikke bli presentert her, både fordi dataene var ufullstendige for sistnevnte, samt for å begrense omfanget på oppgaven.

3.4.1 Metodologiske innvendinger og pilottesting

Definerte reliable og valide ”gullstandarder” for testing av hjertetransplanterte med spesiell fokus på hjertefrekvensrespons eksisterer ikke. Generelle arbeidsbelastningstester på sykkel eller tredemølle er det som er beskrevet brukt i studier, også på disse pasientene.

Det er svært få oppfølgingsstudier som systematisk beskriver utvikling og endring av de forskjellige variablene for hjertefrekvensrespons. Det er godt dokumentert at testing på tredemølle er å foretrekke fremfor testing på sykkel, spesielt med tanke på å oppnå maksimal hjertefrekvens. Det er betydelig lavere score på maksimal hjertefrekvens ved sykling sammenliknet med tredemølle (30). I tillegg synes sykkeltest mindre egnet hos nytransplanterte pasienter på grunn av muskelatrofi grunnet langvarig sykdom og inaktivitet.

Fordi det i dette prosjektet ikke var tilgang til, eller mulighet for, testing på tredemølle, var det behov for å utvikle en enkel og effektiv test med hovedformål å observere forsinket hjertefrekvensrespons og maksimal hjertefrekvens. I forkant gjorde vi undersøkelser og utprøving av ulike kondisjonsøvelser med antatt høy score på maksimal hjertefrekvens. De som kom best ut var motbakke- og trappegang.

⁷ Ischemi er en tilstand der det kommer for lite blod til hjertet og forårsaker oksygenmangel (www.helsenett.no)

Trappegang ble valgt fordi det kan utføres innendørs, og fordi det muliggjør enklest mulig overgang mellom aktivitet og hvile. Raskest mulig overgang mellom aktivitet å hvile er viktig for å få nøyaktige målinger på forsinket hjerterefrekvensrespons ved start og avslutning av fysisk arbeid. Prøvetesting ble utført både på pasienter og friske, og det ble innhentet et lite normalmateriale (n=12) for å validere testen og for å få et sammenlikningsgrunnlag. Alle tester og retester er utført av samme testperson hver gang, og så langt det var mulig til samme tid på dagen (mellom klokken 14 og 16). Normalmaterialet presenteres i avsnitt 4.1 (se figur 3).

3.4.2 Prosedyre ved test av hjerterefrekvensresponsen

Hjerterefrekvensresponstesten er en fysisk test overvåket av pulsklokke med mulighet for lagring av data (modell polar S810i og polar accurex plus), med påfølgende dataanalyse (software: polar precision performance SW, versjon 4.03.049, og polar training advisor SW, versjon 1.10.022). Testen er delt opp i 4 trinn. Pasientene var godt informert om utførelsen av testen på forhånd.

- 1) 10 minutters hvile i ryggliggende. Lavest registrerte hvilefrekvens i denne perioden er oppgitt verdi for *hvilefrekvens (HR rest)*.
- 2) Etter 10 minutters hvile reiste pasienten seg opp og satte seg på en ergometersykel (modell Monark 808) plassert i umiddelbar nærhet. Registrering av *økning i hjerterefrekvens (HR increase)*, eller mangel på økt hjerterefrekvens, startet idet pasienten fikk beskjed om å reise seg opp fra ryggliggende og sette seg over på sykkelen. Pasienten var godt informert på forhånd og kommandoordeet for igangsetting av bevegelse (oppreising) og påfølgende registrering av forsinkelsen var "nå!". Forsinkelsen i frekvensrespons fra oppstart av fysisk arbeid til frekvensen begynte å stige ble målt i sekunder (5-sekunders intervaller).

Denne stigningen er definert som en frekvensøkning på minimum 2 slag per minutt forutsatt at frekvensen fortsatte å stige i samme positive retning (altså ikke svingte eller gikk tilbake). Pasienten syklet i 5 minutter på en gitt, relativt lett belastning⁸, som var lik ved retesting. Syklingen regnes som nødvendig oppvarming til den kommende maksimale belastningen fordi et nytransplantert hjerte er denervert (se avsnitt 1.1).

- 3) Eksakt 5 minutter etter at pasienten reiste seg fra ryggliggende og forflyttet seg til sykkelen, ble syklingen stoppet og pasienten gikk av sykkelen som var plassert ved foten av trappen og begynte trappeløp. Instruksjonen var 2.5 minutters trappeløp til en intensitet tilsvarende 18 på Borgs skala⁹. Pasientene var på forhånd godt kjent med bruk av Borgs skala i treningssituasjon. Her ble *høyest oppnådd hjerterefrekvens (HR peak)* og maksimalt utført arbeid (antall etg. i trapp) registrert.
- 4) Umiddelbart etter 2,5 minutters trappeløp la pasienten seg ned. Registrering av *reduksjon i hjerterefrekvens (HR decrease)*, eller mangel på reduksjon, etter avsluttet arbeid, startet i det øyeblikket pasienten var på plass i ryggliggende posisjon. Denne forsinkelsen ble målt i sekunder, på samme måte som ved økning av hjerterefrekvensen. Denne reduksjonen er definert som en reduksjon på minimum 2 slag per minutt forutsatt en videre reduksjon i negativ retning. Her ble også *restitusjonen (HR recovery)* registrert; reduksjon i antall slag per minutt etter henholdsvis 1, 2 og 10 minutter.

⁸ Kvinner: belastning 7-8 på ergometersykel (tilsvarende 35-40 watt). Menn: belastning 9-10 (tilsvarende 45-50 watt).

⁹ For å kunne si noe om den subjektive opplevelse av anstrengelse ved en bestemt aktivitet, er det utviklet et enkelt tallsystem, kalt Borgs skala, der tall mellom 6 og 20 skal angi ulike anstrengelsesgrader. Tallet 20 angir maksimal grad av anstrengelse. Skalaen har vist seg å samsvare godt med oksygenopptak under belastning, og er den mest brukte skalaen i forbindelse med testing og opptrening av hjertepasienter, så vel som for friske personer (48).

Den kontinuerlige overvåkingen med pulsklokke med lagringskapasitet gjorde at mange variabler kunne hentes ut ved den påfølgende dataanalysen. I tillegg til de viktigste variablene nevnt ovenfor (hvilefrekvens, maksimalfrekvens, tid til frekvensøkning og frekvensreduksjon) ble det blant annet innhentet deltaverdier for hjerterefrekvens økning- og reduksjon, hjerterefrekvensreserve (HR reserve), oppnådd prosent av estimert maksimal hjerterefrekvens (%HRmax) og estimert hjerterefrekvens reserve (%HR reserve). Disse verdiene er beskrevet i avsnitt 2.1.2

Se figur 3 og 4 for eksempler på hjerterefrekvenskurver fra testene. Y-aksen angir antall hjerterefslag per minutt. De røde prikkene på kurven og de røde strekene med tilhørende tall på x-aksen (tidsaksen) markerer endring i aktivitet jamfør trinnene i testen. 1) Overgang fra hvile til sykling. 2) Overgang fra sykling til maksimal belastning i trapp. 3) Overgang fra maksimal belastning til restitusjon (hvile).

3.5 Etikk

Personvernombudet på Rikshospitalet - Radiumhospitalet har vurdert det til at den planlagte studien og databehandlingen falt inn under helsepersonellovens § 26:

Den som yter helsehjelp kan gi opplysninger til virksomhetens ledelse når dette er nødvendig for å kunne gi helsehjelp, eller for internkontroll og kvalitetssikring av tjenesten.

Opplysningene skal så langt det er mulig, gis uten individualiserende kjennetegn.

Fordi slike databehandlinger er unntatt konsesjon var det ikke nødvendig å søke regional etisk komité eller datatilsynet, men studien krevde tilråding fra personvernombudet.

Personvernombudet har gitt sin tilråding til innsamling og databehandling av personopplysninger og gitt retningslinjer for hvordan aidentifiserte data skulle lagres. (Vedlegg 3).

Når det gjelder oppfølgingstilbudet ved Seksjon for Hjerterehabilitering så var dette et anbefalt men frivillig tilbud til de hjertetransplanterte pasientene ved Rikshospitalet.

3.6 Statistiske metoder

Dataene er aidentifisert, bearbeidet og lagt inn i statistikkprogrammet SPSS (benyttet versjon er 14.0 og 15.0), for analyse og testing av statistisk signifikante forskjeller og sammenhenger på bakgrunn av problemstillingen og forskningsspørsmålene presentert tidligere.

Signifikansnivået er satt til 0.05

Deskriptiv statistikk

Materialet er godt normalfordelt (testet med histogram og q-q plot) for de fleste variabler, og deskriptiv statistikk er i stor grad benyttet i presentasjonen av materialet, både for å vise bredden i de demografiske dataene, og for å vise hvilken endring som faktisk skjer det første året etter transplantasjon. Kontinuerlige data er hovedsakelig presentert som gjennomsnitt \pm standardavvik (SD), og kategoriske data er presentert i antall og prosent. For noen variabler som er skjevfordelte er median samt minimum og maksimumsverdier benyttet. Når det gjelder visuelle fremstillinger er det benyttet søylediagram, boxplot og scatterplot.

3.6.1 Representativt utvalg

For å vurdere om populasjonen som ble testet i denne studien avviker fra hjertetransplanterte generelt, ble demografiske data sammenliknet med student t-test for kontinuerlige data og kji-kvadrat, evt. Fischer's Exact for kategoriske data, mot hele populasjonen av hjertetransplanterte registrert i Rikshospitalets database pr. 01.01.2009. Denne databasen ble opprettet på 80-tallet og er ikke komplett når det gjelder enkelte variabler. Derfor er "n" i tabell 2 varierende. De 6 øverste variablene (kjønn \rightarrow høyde) er fra transplantasjons-tidspunktet. Vekt, BMI (body mass index) og blodtrykk er oppgitt både for baseline og etter 1 år. Øvrige variabler (medikamenter) er fra 1 år etter transplantasjonsdato fordi det er først da medisineringsen begynner å bli stabil.

Tabell 2 **Demografiske data av studiepopulasjonen og hele populasjonen av hjertetransplanterte registrert i Rikshospitalets database pr.01.01.2009 (Sammenlikning utført med T-test, kji-kvadrat og Fischer's Exact)**

* kji-kvadrat **Fischer's Exact	Gruppe (n)	Gjennomsnitt± SD / prosentvis fordeling	P *p<0.05 **p<0.001
*Kjønn	studiepop. (77) database (425)	menn 82%, kvinner 18% menn 83%, kvinner 17%	0.830
Alder	studiepop. (77) database (426)	52 ± 12 50± 12	0.110
Varighet hjertesvikt (år)	studiepop. (60) database (178)	4.4 ± 3.6 3.5 ± 3.3	0.091
Donors alder (år)	studiepop. (77) database (426)	38 ± 14 32 ± 12	< 0.001**
Ischemitid (minutter)	studiepop. (48) database (426)	152 ± 79 138 ± 71	0.195
Høyde (meter)	studiepop. (77) database (383)	1.77 ± 0.08 1.76 ± 0.08	0.325
Vekt baseline (kg)	studiepop. (73) database (274)	73 ± 12 74 ± 15	0.628
Vekt 1 år etter Tx	studiepop. (50) database (355)	78±12 79±16	0.560
Bodymass Index baseline	studiepop. (73) database (313)	23.0 ± 3.0 23.6 ± 4.3	0.206
Bodymass Index 1 år etter Tx	studiepop. (50) database (322)	24.6±3.1 25.5±4.4	0.166
Systolisk blodtrykk baseline	studiepop. (72) database (97)	136 ± 15 145 ± 23	0.002*
Systolisk blodtrykk 1 år etter Tx	studiepop. (51) database (164)	137±14 145±20	0.007*
Diastolisk blodtrykk baseline	studiepop. (72) database (97)	83 ± 11 86 ± 13	0.110
Diastolisk blodtrykk 1 år etter	studiepop. (51) database (164)	87±11 91±11	0.027*
**Ciclosporin (CyA)	studiepop. (52) database (414)	nei 2%, ja 98% nei 2%, ja 98%	1.000
**Prednisolon	studiepop. (52) database (422)	nei 4%, ja 96% nei 2%, ja 98%	0.302
*Cell Cept	studiepop. (47) database (381)	nei 11%, ja 89% nei 80%, ja 20%	< 0.001**
**Betablokker	studiepop. (49) database (426)	nei 90%, ja 10% nei 91%, ja 9%	1.000
*Calciumblokker	studiepop. (49) database (426)	nei 57%, ja 43% nei 68%, ja 32%	0.115
*ACE I	studiepop. (49) database (426)	nei 75%, ja 25% nei 78%, ja 22%	0.728

Forts. tabell 2	Gruppe (n)	Gjennomsnitt± SD / prosentvis fordeling	P * $p<0.05$ ** $p<0.001$
**AT II antagonist	studiepop. (48) database (426)	nei 96%, ja 4% nei 92%, ja 8%	0.567
*Furosemid	studiepop. (49) database (426)	nei 69%, ja 31% nei 71%, ja 29%	0.827
*Statin	studiepop. (52) database (426)	nei 6%, ja 94% nei 56%, ja 44%	< 0.001**
**Per orale AD	studiepop. (48) database (426)	nei 96%, ja 4% nei 99%, ja 1%	0.190
**Insulin	studiepop. (48) database (426)	nei 98%, ja 2% nei 95%, ja 5%	0.495
**ASA	studiepop. (49) database (426)	nei 92%, ja 8% nei 97%, ja 3%	0.103
**Marevan	studiepop. (48) database (426)	nei 96%, ja 4% nei 98%, ja 2%	0.308

De 6 øverste variablene (kjønn → høyde) er fra transplantasjonstidspunktet. Vekt, BMI og blodtrykk er oppgitt både for baseline og etter 1 år. Øvrige variabler (medikamenter) er fra 1 år etter transplantasjonsdato.

Kommentar til tabell 2

Tabellen viser at studiepopulasjonen for de aller fleste variabler er sammenlignbare med den generelle hjertetransplantasjonspopulasjonen, og utvalget kan således regnes som representativt for hjertetransplanterte. Enkelte variabler er statistisk forskjellig, men har neppe klinisk relevans. For eksempel er donors alder forskjellig, noe som kan ha sammenheng med at det de senere år er åpnet for benyttelse av eldre donorhjerter enn det var tidligere. Forskjellen i blodtrykk er sannsynligvis uttrykk for ulikt måletidspunkt og situasjon. Blodtrykket for de fleste hjertetransplanterte gjøres på sykehuset. Baseline måling er tatt 2-3 uker etter transplantasjon mens 1-årskontroll er tatt i forbindelse med første årskontroll. Blodtrykksmålingen for studiepopulasjonen anses som standardisert (samme testssituasjon, samme person, samme blodtrykksapparat), mens målesituasjonen for de øvrige transplanterte ikke er standardisert og kan således forklare forskjellen. For bruk av medikamenter er det også forskjeller som har sammenheng med endring i foreskriving med årene. Statiner og Cell Cept brukes hyppigere i studiepopulasjonen enn blant hele populasjonen, hvilket har sammenheng med introduksjon av disse medikamentene i henholdsvis 1997 og 2002 .

3.6.2 Statistiske tester

Parametriske og Ikke-parametriske tester

Datatypene i materialet består i hovedsak av numeriske, kontinuerlige målevariabler, samt noen kategoriske (binære og dikotome) data. De kontinuerlige variablene er generelt sett normalfordelte og parametriske tester er i størst grad benyttet. I tilfeller hvor det er forekomst av outliers/ekstremverdier, og dataene er noe skjevfordelte, er også parametriske tester hovedsaklig benyttet. Dette regnes som adekvat da $n > 30$ (49). Ved betydelig skjevfordeling og / eller $n < 30$ er ikke-parametriske tester benyttet.

Enveis repetert ANOVA og t-test

De ulike variablene for hjertefrekvensrespons, ved tre forskjellige testtidspunkt, er først testet med enveis repetert ANOVA, for å undersøke om det er forskjell mellom de ulike testtidspunktene. ANOVA krever data på alle tre testtidspunkt. I det totale materialet inngår 77 pasienter. Noen av disse er bare testet ved to tidspunkt, derfor er n lavere (henholdvis 38 og 40 for ANOVA testene). Dette er ikke bare negativt da en begrenset n gjør testen mer konservativ, og forskjellene minimaliseres slik at det er mindre risiko for å fremprovosere signifikante forskjeller uten klinisk betydning. For skjevfordelte data er det ikke-parametriske alternativet til ANOVA (Friedman's Test) benyttet i tillegg (50).

Dersom ANOVA viste signifikant enveisrepetert forskjell, ble det gjennomført post hoc tester i form av parett t-test for gjennomsnittene, for å si noe om mellom hvilke tidspunkt de største endringene fant sted.

For å undersøke om dataene fra pasientmaterialet 1 år etter transplantasjon var signifikant forskjellig fra normalmaterialet, ble det utført student t-test mellom disse gruppene.

I tilfeller der det er skjevfordelte data og/eller $n < 30$ er Mann-Whitney Test, som det ikke-parametriske alternativet til t-test utført i tillegg, eller Wilcoxon Signed Rank som tillegg/alternativ til parett t-test.

Krysstabeller og kji-kvadrat

Krysstabellanalyse og kji-kvadrat er en ikke-parametrisk test og er brukt på kategoriske og dikotomiserte variabler. I tilfeller der noen av cellene hadde forventet verdi < 5 er Fischer's Exact benyttet.

Korrelasjon

Bivariate korrelasjoner (Pearson r), eventuelt Spearman's ρ for skjevfordelte data, er brukt for å undersøke sammenhenger mellom ulike variabler.

3.6.3 Dikotomisering av variabler til sumscore

I denne oppgaven er tre sentrale hjerterefrekvensvariabler først dikotomisert til "*normalisert*" og "*ikke normalisert*" og deretter slått sammen (sumscore) til en hovedutfallsvariabel: "*tilnærmet normalisert hjerterefrekvensrespons*" / "*ikke normalisert hjerterefrekvensrespons*".

Disse tre er:

- 1) Variabelen for oppnådd prosent av estimert maksimal hjerterefrekvens (% HR max)
- 2) Variabelen for forsinket økning i hjerterefrekvens ved oppstart av arbeid (HR increase)
- 3) Variabelen for forsinket reduksjon i hjerterefrekvens etter avsluttet arbeid (HR decrease).

Før dikotomisering og sammenslåing ble forholdet mellom disse variablene undersøkt ved hjelp av scatterplot og korrelasjon.

Begrunnelse for utvalgte variabler

Oppnådd prosent av estimert maksimalfrekvens (% HR max) sier noe om hvor stor frekvensøkningen er hos pasienten i forhold til forventet verdi hos friske, og er også justert for aldersfaktoren. Den gir således mer korrekt informasjon enn variabelen høyest oppnådd frekvens (HR peak). % HR max er den hyppigst brukte variabelen brukt for å beskrive kronotropisk respons, hvor en verdi $< 85\%$ betegnes som kronotropisk insuffisiens (17;18;22;23;31;32).

I tillegg til å vite om hjerterefrekvensen stiger nok til å nå et normalt nivå hos hjertetransplanterte pasienter, er det essensielt i forhold til fysisk aktivitet *at* frekvensen faktisk responderer når den skal, som for eksempel ved oppstart og avslutning av arbeid (normal respons er beskrevet i kapittel 2). Derfor er variablene for målt forsinkelse til frekvensøkning ved oppstart arbeid (HR increase), og målt forsinkelse til fall i frekvens etter avsluttet arbeid (HR decrease) valgt i tillegg. Her er det lagt vekt på at forsinkelsen i frekvensrespons hos de hjertetransplanterte minimaliseres med tiden etter transplantasjon (frekvensrespons er definert til en vedvarende økning / nedgang på minimum 2 slag per minutt innen 10 sekunder etter avslutning / oppstart av arbeid), heller enn at det er lagt vekt på deltaverdier for økning eller nedgang av antall slag innen for eksempel det første minuttet.

Fordi det er så store individuelle forskjeller i forhold til hvor mye hjerterfrekvensen øker i løpet av det første minuttet, også hos friske, finnes det ingen gode referanseverdier i litteraturen for denne variabelen. At en adekvat frekvensøkning inntreffer er dessuten allerede ivare tatt i forhold til at variabelen % HR max er inkludert.

Etter dikotomisering av disse tre variablene er det laget sumscore (0-3) for å få hovedutfallsvariabelen *"tilnærmet normalisert / ikke normalisert hjerterfrekvensrespons"*. "Cut-off" for *"tilnærmet normalisert hjerterfrekvensrespons"* er satt til 2. Dikotomisering og sumscore er ytterligere beskrevet i avsnitt 4.7

Estimert sannsynlighet og odds for normalisering

Basert på resultatet av hovedutfallsvariabelen *"tilnærmet normalisert / ikke normalisert hjerterfrekvensrespons"*, så er det beregnet estimert sannsynlighet ($a/(a+c)$) og odds (a/c) (49) i forhold til oppnåelse av tilnærmet normalisering av hjerterfrekvensresponsen.

3.6.4 Forskjeller mellom gruppene

Gruppen som oppnådde en *"tilnærmet normalisert hjerterfrekvensrespons"* versus de som ikke gjorde det, ble sammenliknet med student t-test for kontinuerlige variabler og kji kvadrat (Fischer's Exact) for kategoriske variabler. Dette ble gjort for å undersøke / verifisere forskjellen mellom gruppene og for å undersøke eventuelle forskjeller og sammenhenger mellom den kategoriske hovedutfallsvariabelen og andre forklaringsvariabler.

Pasientmaterialet versus normalmaterialet

Pasientmaterialet versus normalmaterialet ble sammenliknet med student t-test for å undersøke hvor stor forskjell det var mellom de hjertetransplanterte pasientene 1 år etter transplantasjon, og de normalt friske. Gruppen av hjertetransplanterte som etter et år ble klassifisert til å ha *"tilnærmet normalisert hjerterfrekvensrespons"*, ble i tillegg tatt ut som en subgruppe og testet mot normalmaterialet. Dette for å undersøke om forskjellen mellom gruppene da ble mindre enn forskjellene mellom normalmaterialet og hele pasientmaterialet.

4. RESULTATER

4.1 Presentasjon av normalmaterialet

De som inngår i normalmaterialet (tabell 3) ble forespurt om å la seg teste. Testpersonene ble innhentet blant venner og bekjente av de ansatte ved Seksjon for Hjerterehabilitering, Rikshospitalet. Aldersgruppen gjenspeilet den hjertetransplanterte studiepopulasjonen, hvor gjennomsnittlig alder var 52. Det var like mange kvinner og menn, og de representerte ulike yrkesgrupper. De hadde ingen diagnoser relatert til hjerte-/ lunge problematikk, og regnet seg selv som friske ved testtidspunktet. Noen oppga at de brukte tran og vitaminer. Ingen brukte betablokker eller andre reseptbelagte medikamenter. Ingen var idrettsutøvere eller regnet seg selv som spesielt godt trente. Ingen drev med annet enn ”vanlig” mosjon i større eller mindre grad.

Se punkt 3.3.2 for testprosedyre og figur 3 for eksempel på responskurve.

Tabell 3 Presentasjon av normalmaterialet. Demografiske data og hjerterefrekvensrespons

n=12	Gjennomsnitt \pmSD (variasjonsbredde)
Kjønn	6 kvinner / 6 menn
Alder (år)	50 \pm 9 (33 – 59)
Kroppsmasseindex (BMI)	26.5 \pm 3.5 (23 -32.5)
Hvilefrekvens (slag pr.minutt) (HR rest)	68 \pm 4 (60 -75)
Høyest oppnådd frekvens (slag pr.minutt) (HR peak)	166 \pm 15 (137 – 189)
Estimert maksimalfrekvens i % (% HR max)	97 \pm 7 (85 – 108)
Frekvensreserve (antall slag) (HR reserve)	98 \pm 15 (64 – 122)
Estimert frekvensreserve i % (% HR reserve)	96 \pm 12 (73 – 113)
Sekunder til frekvensrespons (HR increase)	8 \pm 4 (5 – 15)
Økning (slag pr.minutt) etter 30 sekunder (HR increase 30 sek.)	28 \pm 7 (17 – 39)
Økning (slag pr.minutt) etter 60 sekunder (HR increase 60 sek.)	35 \pm 8 (25 – 50)
Sekunder til frekvensreduksjon (HR decrease / HR recovery)	8 \pm 7 (5 – 30)
Reduksjon (slag pr.minutt) etter 0.5 minutt (HR recovery 0.5 min.)	- 24 \pm 11 (6 – 45)
Reduksjon (slag pr.minutt) etter 1 minutt (HR recovery 1 min.)	- 46 \pm 18 (19 – 81)
Reduksjon (slag pr.minutt etter 2 minutter (HR recovery 2 min.)	- 61 \pm 18 (39 – 87)
Reduksjon (slag pr.minutt) etter 10 minutter (HR recovery 10 min.)	- 90 \pm 12 (75 – 111)
Indirekte VO₂max	38 \pm 7 (32 -60)
Fitness¹⁰ klasse 1-7 (7 er best)	5 \pm 1 (3 – 7)
Maksimalt utført arbeid (antall etasjer trapp)	9 \pm 1.5 (7 – 10.5)

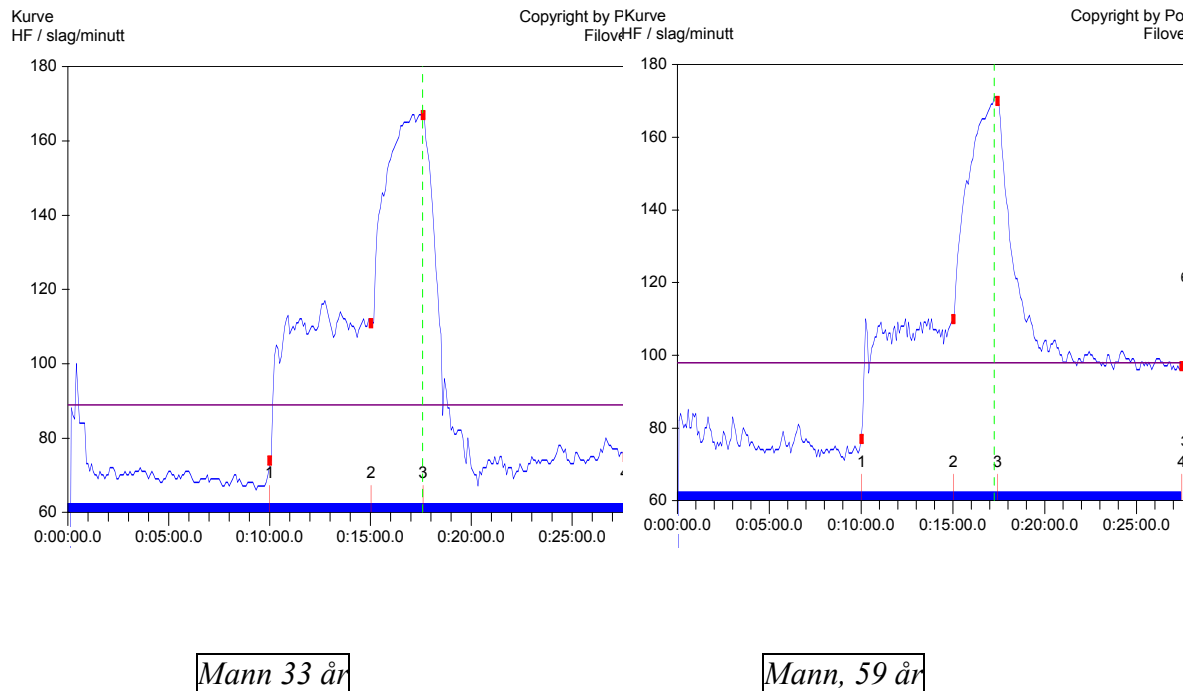
¹⁰ "Fitness class": Klassifiseringen er basert på en gjennomgang (Schwartz og Reibold 1990) av 62 studier der VO₂ max ble målt direkte hos friske voksne personer i USA, Canada og 7 europeiske land. Originalbøker: Schwartz E, Reibold RC: Aerobic fitness norms for males and females aged 6 to 75 years: a review. Aviat Space Environ Med; 61:3-11, 1990

Kommentar til tabell 3

Som beskrevet i litteraturen og tidligere publisert forskning (presentert i kapittel 2), så regnes oppnådd estimert maksimal hjerterefrekvens ($\% \text{ HR max}$) ≥ 85 og oppnådd estimert hjerterefrekvensreserve ($\% \text{ HR reserve}$) ≥ 80 som normalt. Reduksjon i hjerterefrekvens etter avsluttet arbeid (HR recovery) ≥ 12 bpm etter 1 minutt eller $\text{HR recovery} \geq 22$ bpm etter 2 minutter regnes også som normalt. HR recovery regnes som en sterk markør for parasympatisk aktivitet. Når det gjelder økning av hjerterefrekvens etter påbegynt arbeid (HR increase) kan tilbaketrekking av vagusaktiviteten alene forårsake en frekvensøkning på rundt 30 slag per minutt. En ytterligere økning har sammenheng både med økt sympatisk nerveaktivitet og sirkulerende katekolaminer. Det er store individuelle forskjeller når det gjelder grad av HR increase og gode referanseverdier finnes ikke i litteraturen. Fordi frekvensen hos friske ofte øker før arbeidet starter (central command) er en eksakt økning i antall slag per minutt, eller eksakt tidsaspekt i forhold til når en økning bør inntreffe vanskelig å definere. Det som er vanlig er å sette terskelverdier og finne definisjoner som gir reproducerbare resultater hos forsøkspersonene.

Tidsaspektet til økning i hjerterefrekvens etter påbegynt arbeid inntreffer, eller tid til reduksjon i hjerterefrekvens inntreffer etter avsluttet arbeid er her målt i sekunder. Denne økningen eller reduksjonen i hjerterefrekvens er definert som en endring i hjerterefrekvens på minimum 2 slag per minutt, enten opp eller ned avhengig av om det er økning eller restitusjon som måles, og forutsetter at endringen fortsetter i samme positive eller negative retning.

Eksempel på hjerterefrekvensresponstest fra normalmaterialet er vist i figur 3.



Figur 3 Eksempel på hjertefrekvensresponstest* av 2 normalpersoner

*Den stiplede vertikale streken markerer hvor høyest oppnådd hjertefrekvens fant sted. Den horisontale linjen angir gjennomsnittsfrekvensen for hele testen. Y-aksen angir slag per minutt. De røde prikkene på kurven og de røde strekene markert med tallene 1, 2 og 3 på x-aksen (tidsakse) markerer endring i aktivitet jamfør trinnene i testprosedyren (se avsnitt 3.4.2)

- 1) overgang fra hvile til sykling
- 2) overgang fra sykling til maksimal belastning i trapp
- 3) overgang fra maksimal belastning til restitusjon

4.2 Presentasjon av pasientmaterialet

Totalt inngår 77 pasienter i materialet. ”n” varierer mye på de tre testtidspunktene og på de forskjellige variablene. Årsaken til dette er at det ikke var praktisk mulig å få testet alle ved alle tre tidspunkt og at det ved noen av testene ble ufullstendige data på enkelte variabler. Alle som inngår i materialet er testet ved minimum to tidspunkt; enten ved baseline og etter et år eller ved baseline og etter 6 mnd. Fordelingen er slik: Baseline (n=69), 6 måneder (n=66), 1 år (n=52). 40 pasienter er testet ved alle tre tidspunkt. Noen få (n=8) er testet ved 6 måneder og etter 1 år.

Demografiske data og bakgrunnsvariabler

De fleste bakgrunnsvariablene er presentert i avsnitt 3.5 under ”Representativt utvalg”.

Variabler som ikke ble presentert der, samt en gjentakelse av kjønn og alder, er inkludert i tabell 4a.

Tabell 4a *Presentasjon av pasientmaterialet*

	Antall (Prosent) Gjennomsnitt \pm SD (range)
Kjønn (n=77)	63 menn (82%) 14 kvinner (18%)
Alder (n=77)	52 \pm 12 (16 -68)
Hoveddiagnose (n=77)	Kongenitt hjertesykdom (medfødt hjertefeil): 6 (8%) Kardiomyopati: 31 (40%) Postinfarktsvikt: 31 (40%) Annet: 9 (12%)
Sivilstand (n=77)	Gift/samboer: 59 (77 %) Ugift/enslig: 7 (9%) Skilt: 7 (9%) Mangler data: 4 (5%)
Arbeidsforhold (n=77)	I arbeid: 21 (27%), Sykmeldt: 7 (9%) Ufør: 26 (34 %), Pensjonist: 9 (12%) Annet: 1 (1%) Mangler data: 13 (17%)
Røyking (n=77)	Ja: 7 (9 %), Nei: 53 (69%) Eksrøyker: 14 (18%) Mangler data: 3 (4%)
Indirekte VO_{2max} (ml/kg/min)	34 \pm 6 (25-46)
Fitness¹¹ klasse 1-7 (baseline n=20)	4 \pm 1 (2-6)

¹¹ ”Fitness class” 1-7 (7 er best): Klassifiseringen er basert på en gjennomgang (Schwartz og Reibold 1990) av 62 studier der VO_{2max} ble målt direkte hos friske voksne personer i USA, Canada og 7 europeiske land. Originalbøker: Schwartz E, Reibold RC: Aerobic fitness norms for males and females aged 6 to 75 years: a review. Aviat Space Environ Med; 61:3-11, 1990

Når det gjelder forekomst av komplikasjoner i løpet av det første året etter transplantasjonen var det forsøkt innhentet data angående reaksjonsepisoder (grad av avstøtning), virusinfeksjon (CMV-cytomegalovirus) samt funn ved ekko cor (ultralydundersøkelse av hjertet). Dataene fra ekko cor er ufullstendige og er ikke tatt med. Forekomst av reaksjon og CMV er presentert i tabell 4b.

Tabell 4 b Komplikasjoner i løpet av det første året etter transplantasjon

	Antall (Prosent)
*Grad av reaksjon (n= 77) <i>(stigende tall betyr økt alvorlighetsgrad av cellulær reaksjon)</i>	Ingen registrert reaksjon: 28 (38%) Grad 1R: 24 (31%) Grad 2R: 7 (9%) Grad 3R: 15 (19.5%) Humoral reaksjon: 2 (2.5%)
**CMV (n=77) (cytomegalovirus)	Ja: 29 (38%), Nei: 48 (62%)

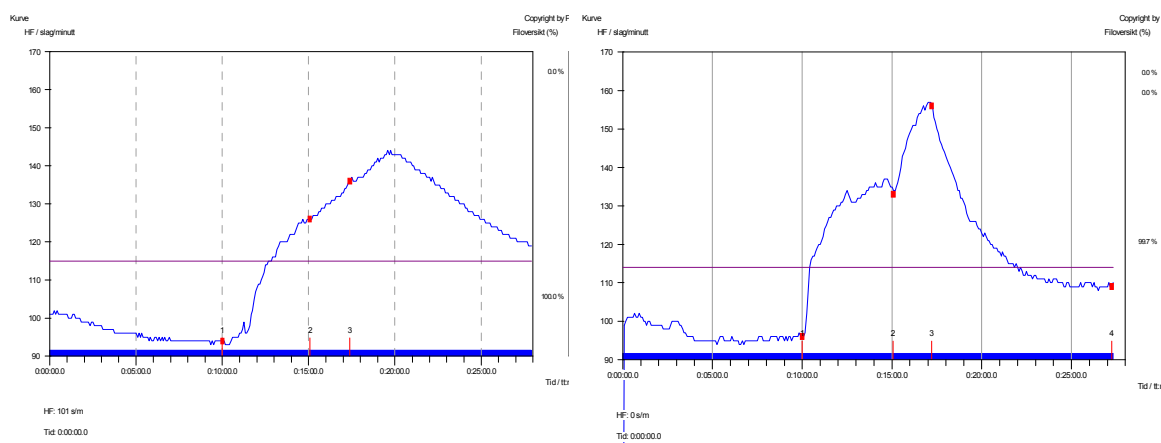
* Cellulære reaksjoner er registrert i henhold til International Heart and Lung Transplantation Society.

Humoral reaksjon angir reaksjoner forårsaket av antistoff.

** Angir antall som ble behandlet for CMV infeksjon.

4.3 Endring i hjertefrekvensrespons (HR response) fra baseline til 6 og 12 måneder etter transplantasjon (Tx)

De fleste hjertetransplanterte får en markant endring i responskurvens utseende fra baseline til 1 år etter transplantasjonen (fra et denervert mønster mot normalisering). Dette er vist i eksempelet under (figur 4). I avsnittene videre er endringen i de ulike og tidligere omtalte hjertefrekvensvariablene mellom de tre testtidspunktene beskrevet og illustrert spesifikt hver for seg. Verdiene for normalmaterialet er også beskrevet.



Hjertefrekvensrespons som nytransplantert

Hjertefrekvensrespons etter 1 år

Figur 4 **Eksempel på hjertefrekvensrespons test* hos en hjertetransplantert pasient ved baseline og etter 1 år**

* Den horisontale linjen angir gjennomsnittsfrekvensen. Y-aksen angir slag per minutt. De røde prikkene på kurven og de røde strekene markert med tallene 1, 2 og 3 på x-aksen (tidsaksen) markerer endring i aktivitet jamfør trinnene i testprosedyren (se avsnitt 3.4.2).

- 1) overgang fra hvile til sykling
- 2) overgang fra sykling til maksimal belastning i trapp
- 3) overgang fra maksimal belastning til restitusjon

4.3.1 Statistisk sammenlikning for variablene HR rest, HR peak, HR reserve, % HR max og % HR reserve

Enveis repetert ANOVA er brukt for å undersøke om det var forskjell mellom hjertefrekvensresponsvariablene ved de 3 ulike testtidspunktene (baseline, 6 og 12 måneder). Som beskrevet i metodekapittelet (avsnitt 3.6.2), krever ANOVA data på alle tre testtidspunkt. Når det gjelder variablene i tabell 5a og b er det kun henholdsvis 40 og 38 pasienter som er testet ved alle 3 tidspunkt av det totale antallet på 77 som inngår i studien. Derfor er n mye lavere enn totalmaterialet skulle tilsi når det gjelder denne testen. En lavere n gjør testen noe mer konservativ og risikoen for å fremprovosere signifikante forskjeller blir mindre. Gjennomsnitt og standardavvik (SD) er presentert i tabell 5a og b, både for det totale pasientmaterialet ("alle") og de " n " som inngår i ANOVA. Som det fremgår av tabell 5a og b, viste det seg at disse gruppene omtrent var identiske.

I tabell 5a og b er også normalmaterialet presentert, med gjennomsnitt og SD, samt student t -test for forskjellen mellom pasientmaterialet 1 år etter transplantasjon og normalmaterialet.

Tabell 5 a Gjennomsnitt \pm SD, ANOVA og t-test for hjerterefrekvensresponsvariablene HR rest, HR peak, HR reserve, % HR max og % HR reserve for det totale pasientmaterialet ("alle"), for n=40 som inngår i ANOVA, og for normalmaterialet

		Baseline n=69	6 mnd n=66	1 år n=52	F (df) (n=40)	p (ANOVA n=40)	Normal- materiale (n=12)	p (t-test 1 års data og normalmat.)
HR Rest (bpm)*	alle n=40	90 \pm 10 90 \pm 10	93 \pm 11 93 \pm 7	92 \pm 12 93 \pm 13	F(2)= 2.43	p= 0.09	68 \pm 4	< 0.001
HR Peak* (bpm)	alle n=40	127 \pm 15 126 \pm 15	142 \pm 15 144 \pm 14	151 \pm 17 153 \pm 17	F(2)= 84.51	p<0.001	166 \pm 15	0.007
% HR max*	alle n=40	76 \pm 10 75 \pm 10	85 \pm 10 85 \pm 9	90 \pm 10 90 \pm 11	F(2)= 82.94	p<0.001	97 \pm 7	0.022
HR reserve* (bpm)	alle n=40	37 \pm 10 37 \pm 10	49 \pm 13 51 \pm 12	60 \pm 13 61 \pm 13	F(2)= 84.84	p<0.001	98 \pm 15	< 0.001
% HR reserve*	alle n=40	49 \pm 15 47 \pm 14	67 \pm 17 67 \pm 17	81 \pm 23 82 \pm 24	F(2)= 87.18	p<0.001	96 \pm 12	0.033

*HR rest (hvilefrekvens). bpm – beats per minute (antall slag per minutt)

* HR peak (høyest oppnådd hjerterefrekvens).

* % HR max (oppnådd prosent av aldersestimert maksimalfrekvens).

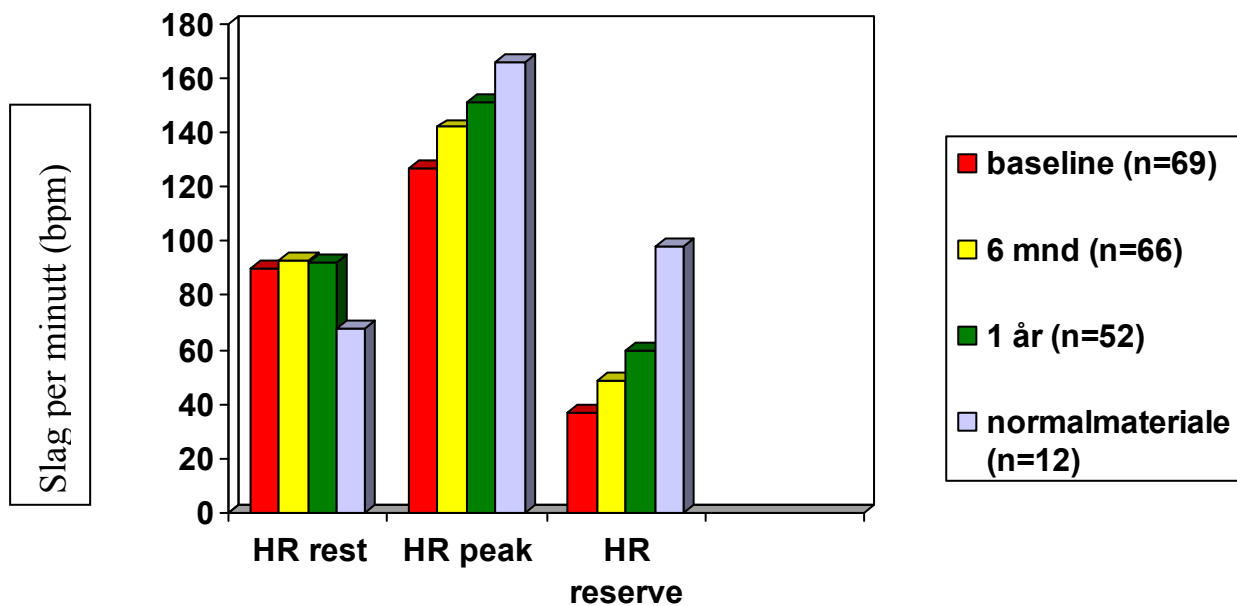
*HR reserve (hjerterefrekvensreserve; HR peak minus HR rest).

* % HR reserve (oppnådd prosent av aldersestimert hjerterefrekvensreserve).

4.3.2 Endring i hvilefrekvens (HR rest), høyest oppnådd hjerterefrekvens (HR peak) og hjerterefrekvensreserve (HR reserve)

Det var ingen signifikante forskjeller mellom de "n" som inngår i ANOVA og det totale pasientmaterialet. I figur 5 er endringene i hvilefrekvens (HR rest), høyest oppnådd hjerterefrekvens (HR peak) og hjerterefrekvensreserve (HR reserve) angitt som gjennomsnittlig slag per minutt (bpm).

I beskrivelsen under figuren er den gjennomsnittlige endringen oppgitt i prosent \pm SD. Gjennomsnittet for antall slag per minutt \pm SD er presentert i tabell 5a. Verdiene for normalmaterialet er også presentert både i figur 5 og tabell 5a.



Figur 5 *Endring (bpm) av hjertefrekvens ved hvile (HR rest) og høyest oppnådd hjertefrekvens (HR peak), samt frekvensreserve (HR reserve) ved 6 og 12 måneder sammenliknet med baseline (<10 uker)*

HR rest hadde en gjennomsnittlig stigning på $3 \% \pm 11$ (SD) fra baseline til 6 mnd ($p > 0.05$), og en gjennomsnittlig nedgang på $1 \% \pm 11$ fra 6 mnd til 1 år ($p > 0.05$).

HR peak hadde en gjennomsnittlig stigning på $12.5 \% \pm 12$ fra baseline til 6 mnd ($p < 0.001$), og en gjennomsnittlig stigning på $6.5 \% \pm 6$ fra 6 mnd til 1 år ($p < 0.001$).

HR reserve hadde en gjennomsnittlig stigning på $41 \% \pm 45$ fra baseline til 6 mnd ($p < 0.001$), og en gjennomsnittlig stigning på $23 \% \pm 25$ fra 6 mnd til 1 år ($p < 0.001$).

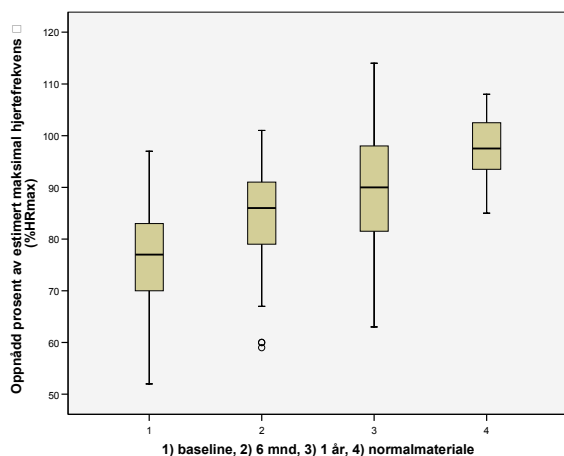
Figur 5a / tabell 5 viser at hvilefrekvensen (HR rest) ikke hadde noen signifikant endring i løpet av det første året etter transplantasjon ($p > 0.05$).

Høyest oppnådd hjertefrekvens (HR peak) og hjertefrekvensreserve (HR reserve) hadde en høysignifikant endring mellom testtidspunktene ($p < 0.001$) og post hoc parett-test for signifikante svar fra ANOVA (vedlegg 1a) viste at den største endringen fant sted mellom baseline og 6 måneder.

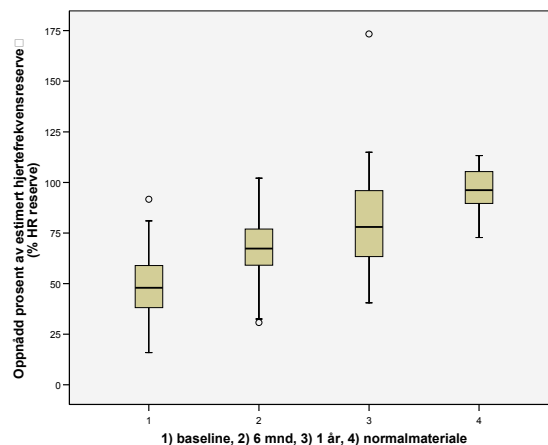
Ved sammenlikning av 1-års dataene fra pasientmaterialet og normalmaterialet var det høysignifikant forskjell ($p < 0.001$) mellom gruppene for variablene HR rest og HR reserve. Det var signifikant forskjell mellom gruppene også for HR peak, men på signifikansnivå < 0.05 .

4.3.3 Endring i oppnådd prosent av estimert maksimalfrekvens (% HR max) og oppnådd prosent av estimert hjerterefrekvensreserve (% HR reserve)

I forhold til den høyest oppnådde hjerterefrekvensen (HR peak) og hjerterefrekvensreserven (HR reserve), så er oppnådd prosent av estimert maksimal hjerterefrekvens (% HR max) og oppnådd prosent av estimert hjerterefrekvensreserve (% HR reserve) bedre og mer korrekte mål fordi disse er justert for aldersfaktoren (jamfør beskrivelsen i avsnitt 2.1.2) og begge disse variablene er hyppig brukt når det gjelder beskrivelse av kronotropisk insuffisiens. Endringen i % HR reserve og % HR max er presentert i tabell 5a og er illustrert nedenfor med boxplot* (se beskrivelse av boxplot under figur 6 og 7).



Figur 6 Endring i oppnådd % av estimert maksimalfrekvens



Figur 7 Endring i oppnådd % av estimert frekvensreserve

Boksene i figurene ovenfor (boxplot) viser de midtre 50 % av pasientene, det vil si at nedre og øvre grense i boksen er henholdsvis 25 % - og 75 % - percentilen. Medianen er markert med en svart linje i boksen. Enden på utstikkerne markerer minimum- og maksimumverdiene, og viser spredningen i materialet. For normalfordelte data er det brukt gjennomsnitt i analysene, men det er generelt liten forskjell mellom gjennomsnitt og median i dette materialet. Pasientene som er > 1.5 bokslengde over eller under boksen, refereres til som "outliers" og er markert med en sirkel (o). Dersom noen er >3 bokslengder over eller under boksen kalles disse ekstremverdier og er markert med en stjerne (). Stor forekomst av outliers og ekstremverdier kan gi skjevfordelte data (49).

I løpet av studien var det statistisk signifikant økning ($p < 0.001$) av begge variabler (% HR max og % HR reserve) mot normalisering. Post-hoc paret t-test viste at den største endringen fant sted mellom baseline og 6 måneder (vedlegg 1 a). Etter 1 år var gjennomsnittlig % HR max og % HR reserve henholdsvis 90 og 81 % for det totale pasientmaterialet, og dette er innenfor det som regnes som normal kronotrop respons (jamfør avsnitt 2.1.2). 36 av 52 pasienter (69 %) oppnådde normalverdi (≥ 85 %) for % HR max, og 30 av 52 pasienter oppnådde normalverdi (≥ 80 %) for % HR reserve.

Ved sammenlikning av normalmaterialet og 1-års dataene fra pasientmaterialet var verdiene likevel lavere hos de transplanterte, og det var fortsatt statistisk signifikant forskjell mellom gruppene ($p < 0.05$).

4.3.4 Statistisk sammenlikning for variablene HR increase og HR decrease / HR recovery

I tabell 5b er statistiske tester for alle variabler som omhandler frekvensøkning (HR increase) og frekvensreduksjon (HR decrease / HR recovery) presentert. Post-hoc paret t-test er presentert i vedlegg 1b. De to variablene ”sekunder til HR increase” og ”sekunder til HR decrease” er noe skjevfordelte på grunn av forekomst av ”outliers” og ekstremverdier, derfor er det ikke-parametriske alternativet til ANOVA (Friedmans test) også presentert, samt Mann-Whitney U Test for normalmaterialet og 1-års dataene fra pasientmaterialet (tabell 5 c).

Tabell 5 b *Gjennomsnitt \pm SD, ANOVA og t-test for hjertefrekvensresponsvariablene HR increase og HR decrease / HR recovery for det totale pasientmaterialet ("alle), n=38 som inngår i ANOVA, og for normalmaterialet*

		Baseline (n=69)	6 mnd (n=66)	1 år (n=52)	F(df) (n=38)	p ANOVA (n = 38)	Normal materiale (n=12)	p (t-test 1 års data og normalmat.)
Sekunder til HR increase*	alle (n=38)	87 \pm 47 87 \pm 35	34 \pm 30 36 \pm 30	16 \pm 13 15 \pm 14	F(1)= 179.07	<0.001	8 \pm 4	0.032
HR increase (bpm*) etter 30 sekunder	alle (n=38)	0 \pm 1 0 \pm 1	5 \pm 6 4 \pm 5	11 \pm 8 12 \pm 8	F(2)= 70.53	<0.001	28 \pm 7	< 0.001
HR increase (bpm) etter 60 sekunder	alle (n=38)	1 \pm 2 1 \pm 2	9 \pm 8 8 \pm 8	17 \pm 10 19 \pm 10	F(2)= 87.67	<0.001	35 \pm 8	< 0.001
Sekunder til HR decrease*	alle (n=38)	136 \pm 53 132 \pm 51	65 \pm 60 63 \pm 59	22 \pm 35 21 \pm 37	F(2)= 55.61	<0.001	8 \pm 7	0.201
HR recovery* (bpm) etter 0.5 minutt	alle (n=38)	+2 \pm 3 +2 \pm 3	-1 \pm 4 -1 \pm 4	-6 \pm 5 -7 \pm 5	F(2)= 77.27	<0.001	- 24 \pm 11	< 0.001
HR recovery (bpm) etter 1 minutt	alle (n=38)	+4 \pm 4 +4 \pm 3	-3 \pm 6 -3 \pm 7	-12 \pm 8 -13 \pm 8	F(2)= 97.52	<0.001	- 46 \pm 18	< 0.001
HR recovery (bpm) etter 2 minutter	alle (n=38)	+3 \pm 5 +3 \pm 4	-7 \pm 11 -7 \pm 11	-21 \pm 13 -23 \pm 13	F(2)= 105.55	<0.001	- 61 \pm 12	< 0.001
HR recovery (bpm) etter 10 minutter	alle (n=38)	-22 \pm 7 -23 \pm 6	-34 \pm 11 -35 \pm 11	-46 \pm 11 -47 \pm 11	F(2)= 114.38	<0.001	- 76 \pm 12	< 0.001

* HR increase (sekunder til frekvensøkning etter oppstart arbeid)

*Bpm – beats per minute (antall hjerteslag per minutt)

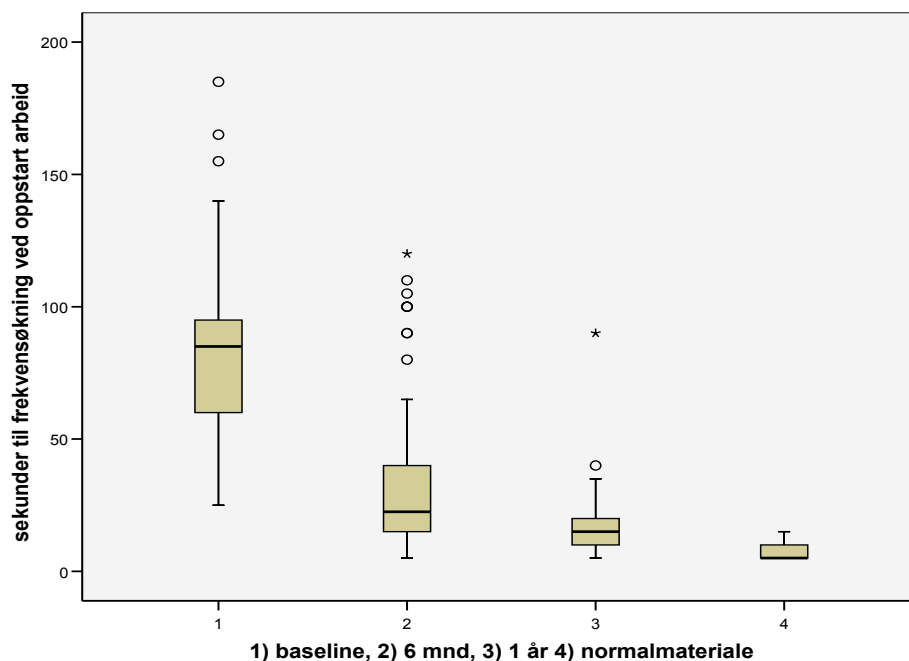
*HR decrease (sekunder til fall i frekvens etter avsluttet arbeid)

*HR recovery (antall reduserte slag per minutt i restitusjonsfasen etter avsluttet arbeid)

Tabell 5c *Ikke-parametrisk test for variablene HR increase og HR decrease*

Ikke-parametrisk test (Friedman / Mann-Whitney)	Baseline (n=38)	6 mnd (n=38)	1 år (n=38)	Kji-kvadrat (n=38)	p Friedman Test (n = 38)	Normal materiale (n=12)	p (Mann- Whitney Test 1 års data og normalmat.)
Sekunder til HR increase median (min-max)	90 (25-165)	25 (5-105)	12.5 (5-90)	63	< 0.001	5 (5-15)	0.001
Sekunder til HR decrease median (min-max)	130 (15-235)	37.5 (5-220)	10 (5-205)	54	< 0.001	5 (5-30)	0.016

4.3.5 Tid (sekunder) til hjerterefrekvensrespons ved oppstart av arbeid (HR increase)



Figur 8 *Endring (reduksjon) i antall sekunder til frekvensøkning etter oppstart av arbeid (HR increase)*

Boksene i figurene ovenfor (boxplot) viser de midtre 50 % av pasientene, det vil si at nedre og øvre grense i boksen er henholdsvis 25 % - og 75 % - percentilen. Medianen er markert med en svart linje i boksen. Enden på utstikkerne markerer minimum- og maksimumverdiene, og viser spredningen i materialet. Pasientene som er > 1.5 bokslengde over eller under boksen, refereres til som "outliers" og er markert med en sirkel (o). Dersom noen er > 3 bokslengder over eller under boksen kalles disse ekstremverdier og er markert med en stjerne (). Stor forekomst av outliers og ekstremverdier kan gi skjevfordelte data (49). Denne variabelen er noe skjevfordelt og medianen er derfor det beste målet å benytte.

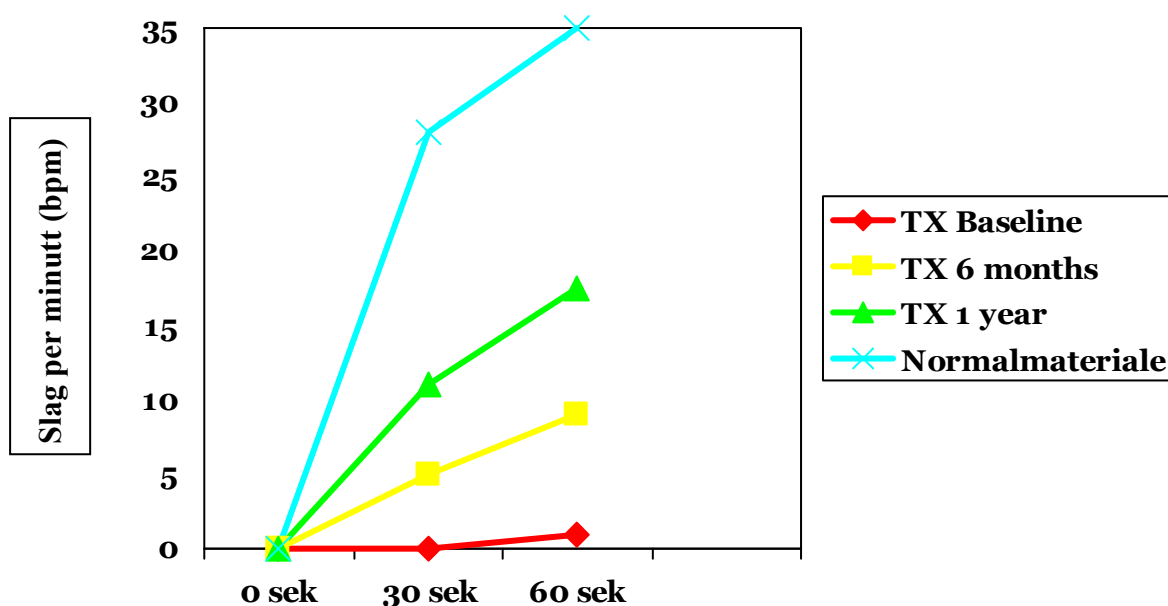
Tid (sekunder) til hjerterefrekvensresponsen ved oppstart av arbeid endret seg betydelig i løpet av studieperioden. Av figur 8 går det frem at antall sekunder, til en vedvarende og fortsatt stigende frekvensøkning på minimum 2 slag per minutt har inntruffet, er redusert fra en forsinkelse på 85 sekunder ved baseline, til 22.5 sekunder ved 6 måneder, og ytterligere til 15 sekunder ved 1 år ($p < 0.001$). Medianen er det beste målet på denne variabelen fordi det er noe skjevfordelte data på grunn av forekomst av "outliers" og ekstremverdier. Antall "outliers" og ekstremverdier avtar ved 1 år sammenliknet med 6 måneder, noe som tyder på at de som ikke hadde beveget seg mot normalisering ved 6 måneder har gjort det ved testingen etter 1 år.

Etter 1 år hadde 37 av 52 pasienter (71 %) oppnådd "*tilnærmet normalisering*" innenfor definisjonen en vedvarende og fortsatt stigende økning på minimum 2 slag per minutt innen de første 10 sekundene etter oppstart av arbeid (figur 14). Normalmaterialet hadde en gjennomsnittlig forsinkelse på 8 ± 4 sekunder (median: 5 sekunder) og 11 av 12 (92 %) var innenfor definisjonen stigning < 10 sekunder.

Post-hoc paret t-test / Wilcoxon Signed Ranks Test (vedlegg 1b) viste at den største endringen hos studiepopulasjonen fant sted mellom baseline og 6 måneder. Forsinkelsen etter 1 år var imidlertid fortsatt forskjellig fra normalmaterialet både ved t-test ($p < 0.05$) og Mann-Whitney test ($p = 0.001$). På grunn av et lite normalmateriale og skjevfordelte data for pasientmaterialet tillegges den ikke-parametriske testen størst vekt.

HR increase / Frekvensøkning (antall slag per minutt)

Figur 9 nedenfor illustrerer en variant av samme endring som ovenfor (variabler for frekvensøkning), men i stedet for sekunder til frekvensrespons er det her presentert deltaverdier for antall økte slag per minutt (bpm- beats per minute), henholdsvis 30 og 60 sekunder etter oppstart av arbeid. Disse variablene er godt normalfordelte. Gjennomsnitt og standardavvik er presentert under figuren samt i tabell 5b.

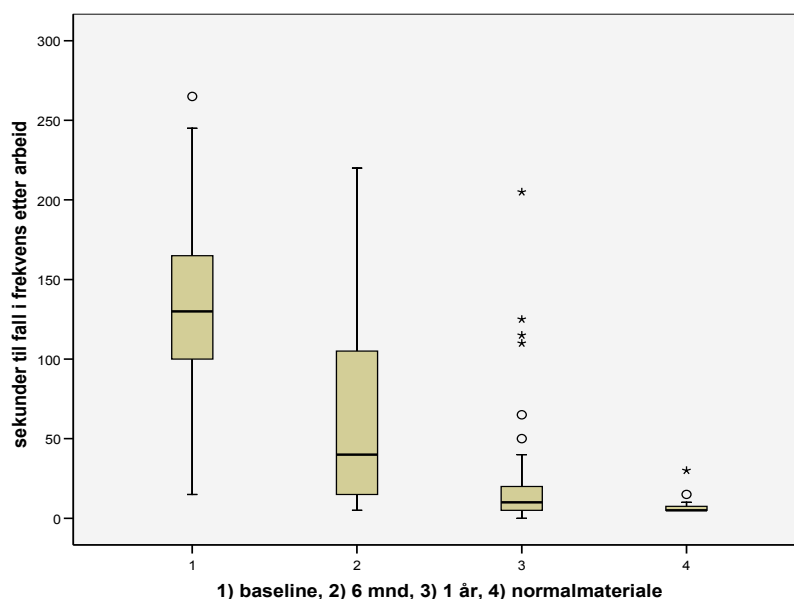


Figur 9 *Antall slag opp per minutt etter oppstart av arbeid (HR increase)*
Gjennomsnitt \pm SD er oppgitt under. Beats per minute (bpm) er slag per minutt

	Baseline (n=69)	6 mnd (n=66)	1 år (n=52)	Normalmat. (n=12)
Bpm etter 30 sekunder:	0 \pm 1	5 \pm 6	11 \pm 8	28 \pm 7
Bpm etter 60 sekunder:	1 \pm 2	9 \pm 8	17 \pm 10	35 \pm 8

Det var høysignifikant økning ($p < 0.001$) i antall slag per minutt både etter 30 og 60 sekunder for studiepopulasjonen. Post-hoc paret t-test (vedlegg 1b) viste her at endringen var litt større mellom 6 og 12 måneder enn mellom baseline og 1 år. Det var fortsatt høysignifikant forskjell ($p < 0.001$) mellom normalmateriale og studiepopulasjonen etter 1 år.

4.3.6 Tid (sekunder) til hjerterefrekvenserspons etter avsluttet arbeid (HR decrease)



Figur 10 *Endring (reduksjon) i antall sekunder inntil et fall i hjerterefrekvensen inntreffer etter avsluttet arbeid (HR decrease)*

Boksene i figurene ovenfor (boxplot) viser de midtre 50 % av pasientene, det vil si at nedre og øvre grense i boksen er henholdsvis 25 % - og 75 % - percentilen. Medianen er markert med en svart linje i boksen. Enden på utstikkerne markerer minimum- og maksimumverdiene, og viser spredningen i materialet. Pasientene som er > 1.5 bokslengde over eller under boksen, refereres til som "outliers" og er markert med en sirkel (o). Dersom noen er > 3 bokslengder over eller under boksen kalles disse ekstremverdier og er markert med en stjerne (). Stor forekomst av outliers og ekstremverdier kan gi skjevfordelte data (49). Denne variabelen er noe skjevfordelt og medianen er derfor det beste målet å benytte.

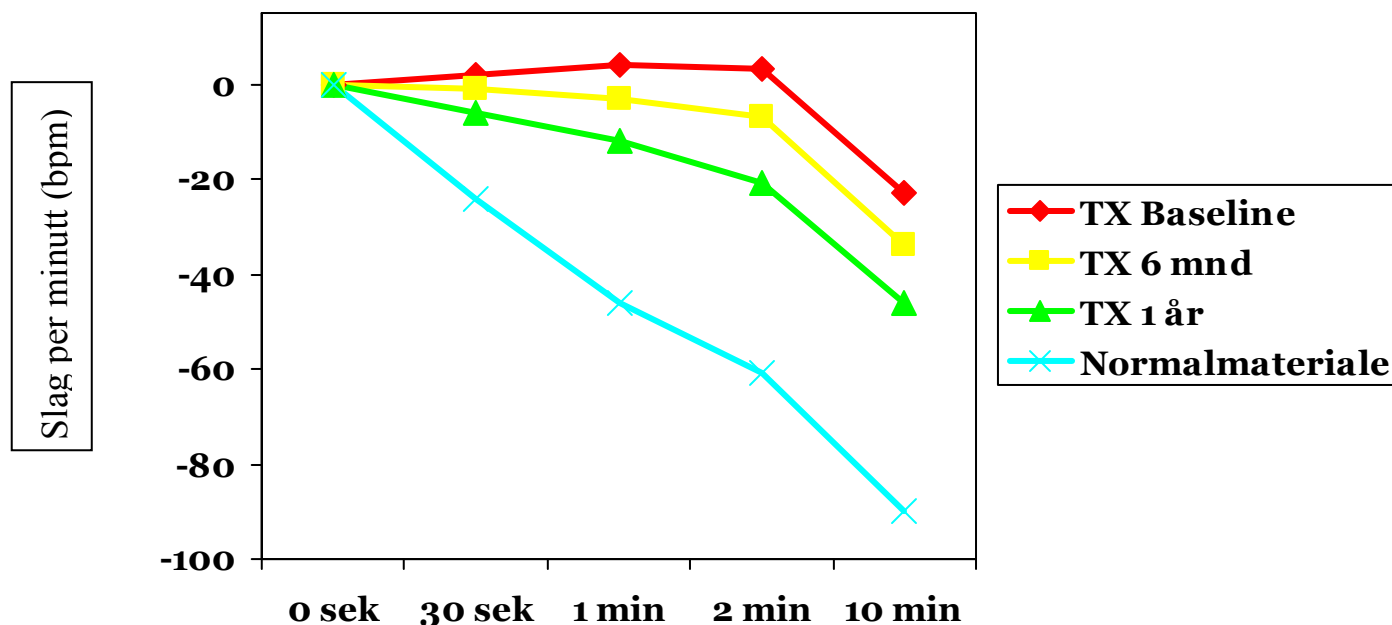
Figur 10 viser at medianen for antall sekunder, fra avsluttet arbeid til en vedvarende og fortsatt nedadgående frekvensreduksjon på minimum 2 slag per minutt har inntruffet, er redusert fra 130 sekunder ved baseline til 40 sekunder etter 6 måneder, og ytterligere til 10 sekunder etter 1 år ($p < 0.001$). Medianen, som er markert med en sort strek i hver boks, er et godt mål på denne variabelen fordi det her var noe skjevfordelte data på grunn av "outliers" og ekstremverdier, spesielt for testtidspunkt 3 (etter 1 år). Materialet var mer samlet og variasjonsbredden vesentlig snevrere ved 1 år, sammenliknet med variasjonsbredden ved 6 måneder, og dette er med på å øke forekomsten av "outliers" og ekstremverdier.

Etter 1 år hadde 39 av 52 pasienter (75 %) oppnådd "*tilnærmet normalisering*" innenfor definisjonen et vedvarende og fortsatt nedangående fall i frekvens på minimum 2 slag per minutt innen de første 10 sekundene etter avslutning av arbeid (figur 14). Normalmaterialet hadde en gjennomsnittlig forsinkelse på 8 ± 7 sekunder (median: 5 sekunder) og 10 av 12 (83 %) var innenfor definisjonen stigning < 10 sekunder.

Post-hoc paret t-test / Wilcoxon Signed Ranks Test (vedlegg 1b) viste at den største endringen hos studiepopulasjonen fant sted mellom baseline og 6 måneder. Forsinkelsen etter 1 år var ikke signifikant forskjellig fra normalmaterialet ved t-test ($p=0.201$) men på grunn av skjevfordelte data og et lite normalmateriale konkluderes det med resultatet fra Mann-Whitney som fortsatt viste signifikant forskjell mellom gruppene ($p<0.05$).

HR recovery / Fall i hjerterefrekvens (antall slag per minutt)

Figur 11 nedenfor illustrerer en variant av samme endring som ovenfor, men i stedet for sekunder til frekvensrespons er det her presentert deltaverdier for antall reduserte slag per minutt (bpm- beats per minute), henholdsvis 0.5, 1, 2 og 10 minutter etter avsluttet arbeid. Disse variablene er godt normalfordelte. Gjennomsnitt og standardavvik er presentert under figuren samt i tabell 5b.



Figur 11 *Endring av antall slag ned per minutt etter avsluttet arbeid (HR recovery) (Mean ± SD)*

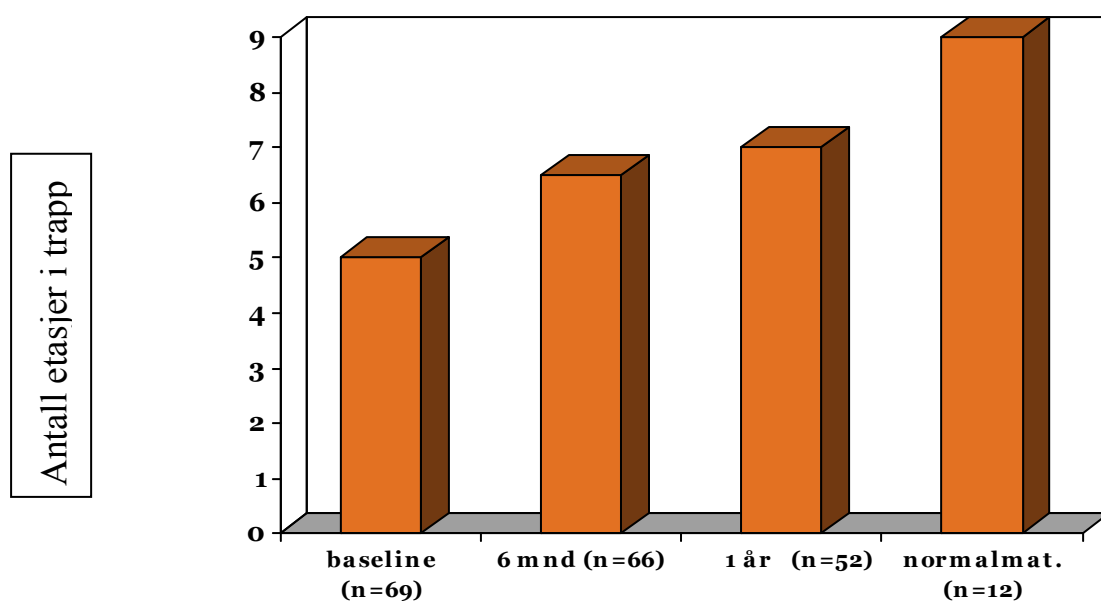
	Baseline (n=69)	6 mnd (n=66)	1 år (n=52)	Normalmat (n=12)
Etter 30 sek:	+2±3	-1±4	-6±5	-24±11
Etter 1 min:	+4±4	-3±6	-12±8	-46±18
Etter 2 min:	+3±5	-7±11	-21±13	-61±12
Etter 10 min:	-22±7	-34±11	-46±11	-76±12

Det var høysignifikant endring ($p < 0.001$) i antall reduserte slag per minutt både etter 0.5, 1, 2 og 10 minutter i løpet av studien. Post-hoc paret t-test (vedlegg 1b) viste her at endringen var litt større mellom 6 og 12 måneder enn mellom baseline og 1 år for de fleste variablene. For variabelen HR recovery går grensen for kronotropisk insuffisiens ved HR recovery < 12 bpm etter 1 minutt, eller < 22 bpm etter 2 minutter. Gjennomsnittet for studiepopulasjonen etter et år var innenfor definisjonen normal kronotrop respons etter 1 minutt og helt i grenseland etter 2 minutter. 50 % var innenfor normalen etter 1 minutt, og 52 % var innenfor normalen etter 2 minutter.

Det var fortsatt høysignifikant forskjell ($p < 0.001$) mellom normalmateriale og studiepopulasjonen etter 1 år.

4.4 Endring i arbeidskapasitet

Arbeidskapasiteten er, som beskrevet i testprosedyren i avsnitt 3.3.2, målt som maksimalt arbeid utført i trapp (antall etasjer trapp i løpet av 2.5 minutter). Figur 12 viser både økningen fra baseline til 6 og 12 måneder, samt normalmateriale. Under figuren er gjennomsnitt og spredningsmål oppgitt.

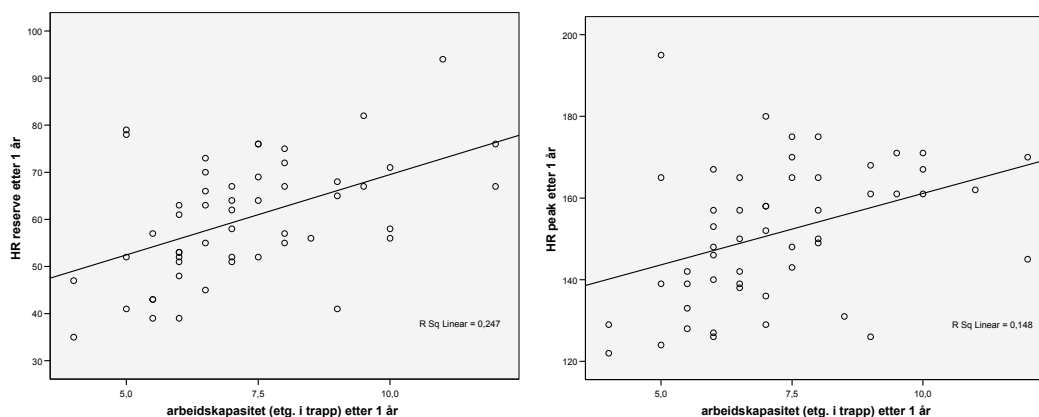


Figur 12 *Arbeidskapasitet (maksimalt utført arbeid i trapp) ved de ulike testtidspunktene samt for normalmateriale.*

	Baseline	6 mnd	1 år	Normalmateriale
Gjennomsnitt±SD	5±1	6.5±1.5	7±2	9±1.5
(Variasjonsbredde)	(3, 8.5)	(3,10)	(4, 12)	(7,10.5)

Det var en gjennomsnittlig økning i arbeidskapasitet på $31\% \pm 35$ fra baseline til 6 måneder, og en ytterligere gjennomsnittlig økning på $17\% \pm 17$ fra 6 måneder til 1 år. Forskjellene er testet på samme måte som for hjerterefrekvensresponsvariablene i avsnittene over, med enveis repetert ANOVA som gav signifikant svar ($p < 0.001$), og deretter post-hoc parett t-test som også viste $p < 0.001$ mellom begge testtidspunkt. Den største endringen fant sted mellom baseline og 6 måneder. T-test for forskjellen mellom 1 års dataene fra pasientmateriale og normalmateriale viste fortsatt signifikant forskjell mellom gruppene ($p = 0.003$).

4.4.1 Sammenheng mellom normalisering av frekvensrespons og økt arbeidskapasitet



Figur 13 Scatterplot av forholdet mellom arbeidskapasitet og hjertefrekvensreserve (HR reserve), og mellom arbeidskapasitet og maksimalfrekvens (HR peak)

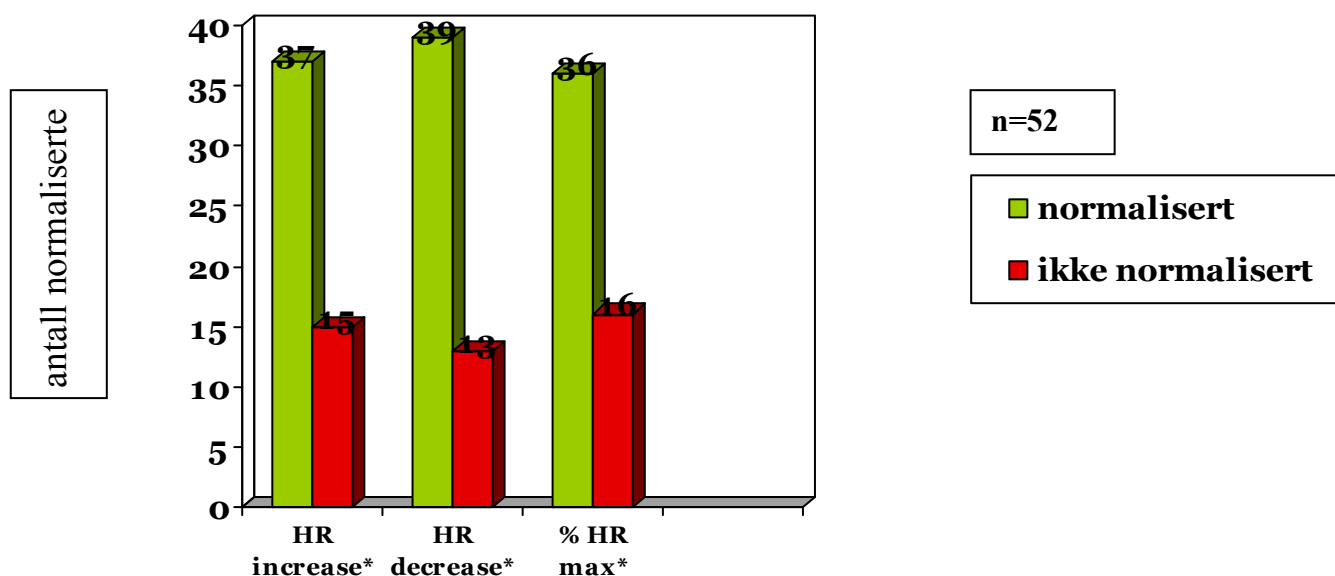
Det er en relativt sterk positiv korrelasjon (Pearson) mellom økt arbeidskapasitet og økt hjertefrekvensreserve: [$r = .497$, $p < 0.01$]. Det er også positiv korrelasjon mellom økt arbeidskapasitet og økt maksimalfrekvens: [$r = .384$, $p < 0.01$].

4.5 Tilnærmet normalisering av hjertefrekvensresponsen

Fordi hjertefrekvensrespons består av så mange forskjellige variabler som er testet hver for seg i avsnittene ovenfor, var det, som beskrevet i metodekapittelet, naturlig å slå sammen sentrale variabler til en dikotom hovedutfallsvariabel: "tilnærmet normalisert / ikke normalisert hjertefrekvensrespons". De tre variablene som er slått sammen, er tidligere redegjort for i metodekapittelet og disse er:

- 1) Oppnådd prosent av estimert maksimalfrekvens korrigert for alder (% HR max)
- 2) Sekunder til frekvensrespons ved oppstart av arbeid (HR increase)
- 3) Sekunder til frekvensrespons etter avslutning av arbeid (HR decrease)

Før sammenlåsning (sumscore) ble disse tre variablene dikotomisert hver for seg til "normalisert" og "ikke normalisert", (figur 14). Forholdet mellom dem er også vist med scatterplot (figur 15) og korrelasjon.



Figur 14 Antall pasienter klassifisert som "normalisert" / "ikke normalisert" for variablene forsinket frekvensøkning (HR increase), forsinket frekvensnedgang (HR decrease) og oppnådd prosent av estimert maksimalfrekvens (%HRmax)

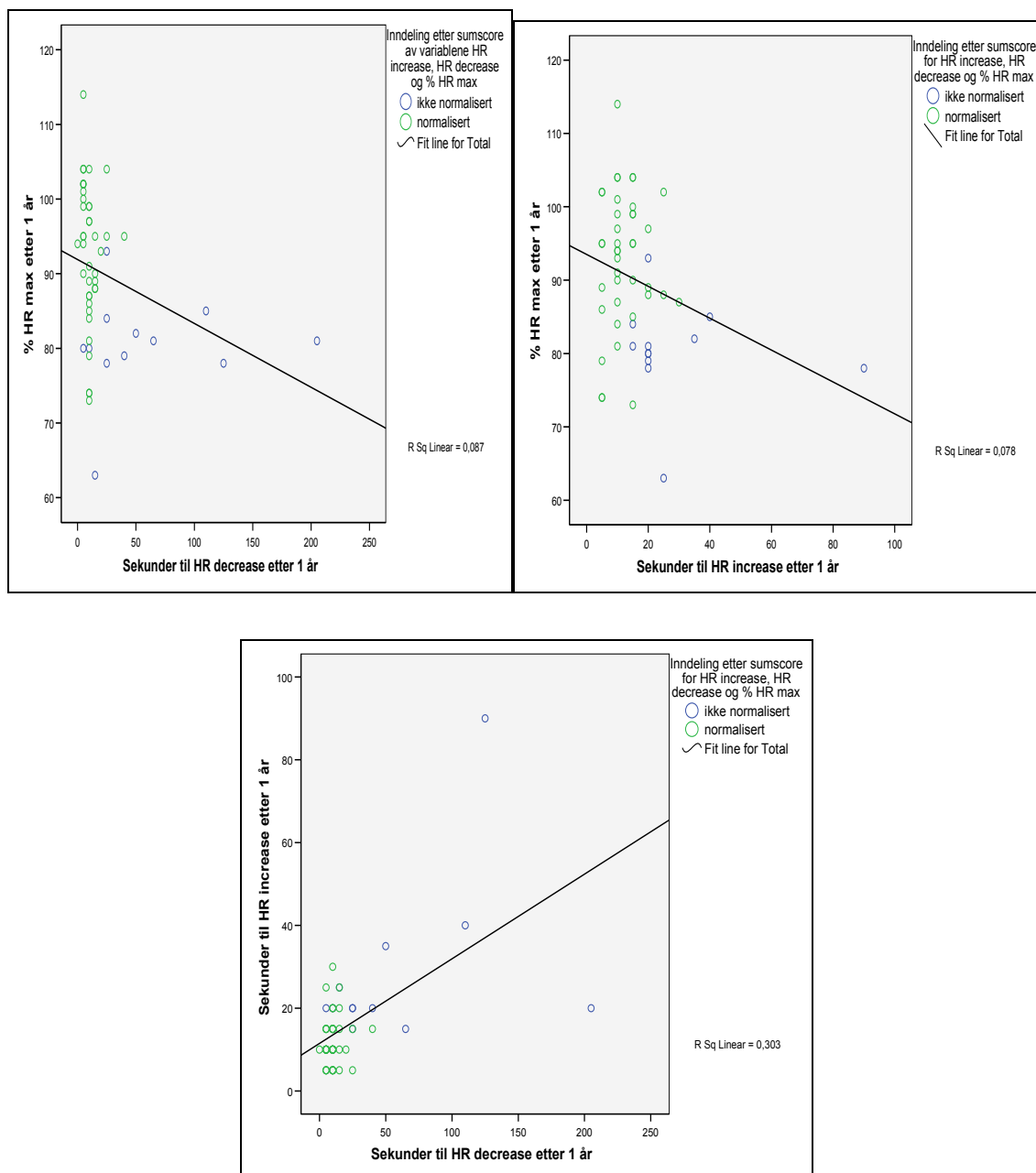
***HR increase:** Cut-off for "normalisert" er en vedvarende økning i hjerterefrekvens på minimum 2 slag per minutt innenfor de første 10 sekundene etter oppstart av fysisk arbeid.

***HR decrease:** Cut-off for "normalisert" er en vedvarende nedgang i hjerterefrekvens på minimum 2 slag per minutt innenfor de første 10 sekundene etter avsluttet maksimalt fysisk arbeid.

">% HR max: Cut-off for "normalisert" er 85 %

Forholdet mellom utvalgte variabler til sumscore

Figur 14 viste at det var omtrent like mange som ble klassifisert til "normalisert" for hver av de tre hjerterefrekvensvariablene. Scatterplotene nedenfor (figur 15) viser forholdet mellom disse tre. De grønne sirklene indikerer de som er klassifisert til "tilnærmet normalisert hjerterefrekvensrespons" etter sammenslåing av alle 3 variabler. Sumscore omtales nærmere i neste avsnitt.



Figur 15 Scatterplot for forholdet mellom variablene forsinket respons på oppstart av arbeid (HR increase), forsinket respons på avslutning av arbeid (HR decrease) og oppnådd prosent av aldersestimert maksimalfrekvens (% HR max) etter 1 år

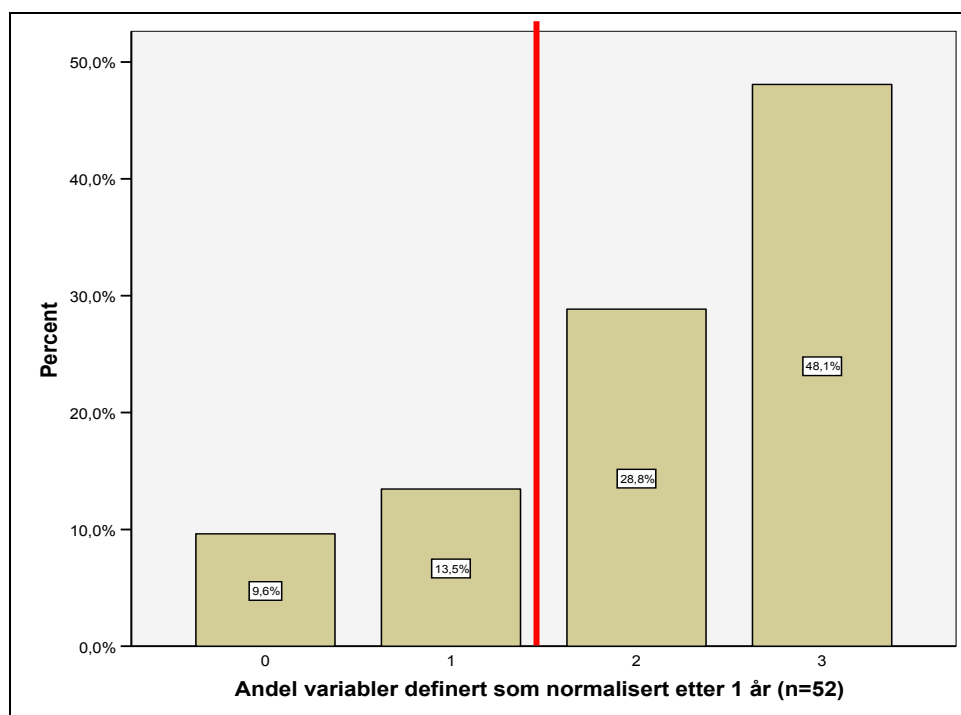
Scatterplotene viste at antall sekunder til frekvensrespons inntreffer har gått ned etter 1 år, både ved oppstart av arbeid (HR increase) og avslutning av arbeid (HR decrease). Begge disse variablene samsvarte også med den oppnådde økningen i prosent av estimert maksimalfrekvens (% HR max) etter 1 år.

Som tidligere beskrevet er det for variablene HR increase og HR decrease forekomst av "outliers" og ekstremverdier som influerer bildet og analysene, derfor er Spearman brukt ved undersøkelse av korrelasjonen mellom disse variablene.

Spearman Correlation viste en negativ korrelasjon mellom variablene HR decrease og HR increase [$r = -0.420$, $p < 0.01$], en negativ korrelasjon mellom variablene HR max og HR decrease [$r = -0.472$, $p < 0.01$], og en noe svakere negativ korrelasjon mellom HR max og HR decrease [$r = -0.295$, $p < 0.05$].

4.5.1 Sumscore, estimert sannsynlighet og odds for normalisering

De tre dikotomiserte variablene beskrevet ovenfor (HR increase, HR decrease og % HR max) ble slått sammen (sumscore hvor maksimum score er 3) for å få hovedutfallsvariabelen "*tilnærmet normalisert / ikke normalisert hjerterefrekvensrespons*". Grensen ("cut-off") for *tilnærmet normalisert hjerterefrekvensrespons* er definert til 2. Ved sumscore 2 eller høyere oppfyller 40 av 52 pasienter denne "cut-offen" for "*tilnærmet normalisert hjerterefrekvensrespons*" (figur 15). Gjennomsnittlig sumscore for studiepopulasjonen ($n=52$) var 2.15. Normalmaterialet ($n=12$) hadde gjennomsnittlig sumscore på 2.75



Figur 15 *Sumscore (0-3) for variablene HR increase*, HR decrease* og % HR max**

* HR increase: *dikotomisert variabel for normalisert/ikke normalisert frekvensrespons ved oppstart av arbeid*
 * HR decrease: *dikotomisert variabel for normalisert/ikke normalisert frekvensrespons ved avslutning av arbeid*
 * % HR max: *dikotomisert variabel for normalisert/ikke normalisert oppnådd estimert maksimalfrekvens*

Estimert sannsynlighet og odds

40 av 52 pasienter har sumscore 2 eller høyere. Dette gir en estimert sannsynlighet på 77 % (40/52) for å utvikle en *tilnærmet normalisert hjertefrekvensrespons* slik det er definert i denne oppgaven. Oddsene for hjertetransplanterte for å oppnå *tilnærmet normalisert hjertefrekvensrespons*, i løpet av det første året etter transplantasjon, basert på disse resultatene er: $40/12 = 3.3$

4.6 Gruppeforskjeller

Gruppene ”*tilnærmet normalisert hjertefrekvensrespons*” (n=40) og ”*ikke normalisert hjertefrekvensrespons*” (n=12) ble sammenliknet med t-test for å undersøke hvor store forskjeller det ble mellom de to gruppene for samtlige testede hjertefrekvensvariabler (tabell 6a). Forskjeller i arbeidskapasitet og andre undersøkte variabler er presentert i tabell 6b. Sammenlikning av gruppene når det gjelder medikamentbruk er presentert i vedlegg 2.

Det ble også utført t-test mellom normalmaterialet (n=12) og subgruppen ”*tilnærmet normalisert*” (n=40), for å undersøke om forskjellene mellom disse gruppene da ble mindre enn når normalmaterialet tidligere ble testet (avsnitt 4.3) mot hele det totale pasientmaterialet 1 år etter transplantasjon (n=52).

Når det gjelder de to variablene som beskriver sekunder til frekvensrespons (HR increase og HR decrease) er disse i samsvar med analysene i 4.3 også testet ikke-parametrisk (Mann-Whitney U Test) fordi disse dataene er skjevfordelte og fordi $n < 30$ i to av gruppene; normalmaterialet og ”*ikke normalisert*”.

Tabell 6a *Gruppeforskjeller (undersøkt med t-test / Mann-Whitney Test) mellom "tilnærmet normalisert" og "ikke normalisert", samt mellom normalmaterialet og "tilnærmet normalisert" for de ulike hjerterefrekvensresponsvariablene*

	Normalisert etter 1 år (n=40) Gj.snitt±SD	Ikke normalisert etter 1 år (n=12) Gj.snitt±SD	P	Normal- materialet (n=12) Gj.snitt±SD	p normalmat og normalisert ved 1 år
HR rest	94±13	85±8	0.021	68±4	<0.001
HR peak	157±15	133±8	< 0.001	166±15	0.066
% HR max	93±9	80±7	< 0.001	97±7	0.135
HR reserve	63±12	50±9	0.001	98±15	< 0.001
% HR reserve	87±22	59±8	< 0.001	95±12	0.206
Sekunder til HR increase	12±6	28±21	0.004	8±3	0.015
HR increase (bpm) etter 30 sek.	13±7	4±3	< 0.001	28±7	< 0.001
HR increase (bpm) etter 60 sek.	20±9	9±5	< 0.001	35±8	< 0.001
Sekunder til HR decrease	11±7	58±60	< 0.001	8±7	0.366
HR recovery (bpm) etter 0.5 min.	-8±4	-1±2	< 0.001	-24±11	< 0.001
HR recovery (bpm) etter 1 min.	-14±7	-3±4	< 0.001	-46±18	< 0.001
HR recovery (bpm) etter 2 min.	-25±11	-7±8	< 0.001	-61±12	< 0.001
HR recovery (bpm) etter 10 min.	-50±9	-33±9	0.021	-76±12	< 0.001
Mann-Whitney U Test	median(range)	median(range)	p	median(range)	p
Sekunder til HR increase	10 (5-30)	20 (15-90)	< 0.001	5 (5-15)	0.010
Sekunder til HR decrease	10 (0-40)	32.5 (5-205)	<0.001	5 (5-30)	0.073

FORKLARING PÅ VARIABLENE:

HR rest (hvilefrekvens)

HR peak (høyest oppnådd hjerterefrekvens)

%HR max (oppnådd prosent av estimert hjerterefrekvens)

HR reserve (hjerterefrekvensreserve)

% HR reserve (oppnådd prosent av estimert hjerterefrekvens)

HR increase (sekunder til vedvarende frekvensrespons etter oppstart av arbeid)

HR increase etter 30 og 60 sek. (økning i antall slag (bpm-beats per minute) 30 og 60 sek. etter oppstart av arbeid)

HR decrease (sekunder til fall i frekvens etter avsluttet arbeid)

HR recovery etter 0.5, 1, 2 og 10 min. (antall reduserte slag (bpm-beats per minute) 0.5, 1, 2 og 10 min. etter avsluttet arbeid)

Kommentar til tabell 6a

Som forventet var det høysignifikante ($p < 0.001$) forskjeller mellom gruppene "*tilnærmet normalisert*" og "*ikke normalisert*" for samtlige testede hjerterefrekvensresponsvariabler. HR recovery etter 10 minutter hadde $p < 0.05$.

Det var også en signifikant ($p < 0.05$) forskjell når det gjelder hvilefrekvens (HR rest), og her var faktisk hvilefrekvensen lavest hos gruppen "*ikke normalisert*". Likevel forble forskjellen når det gjaldt variablene hjerterefrekvensreserve (HR reserve) og % HR reserve signifikant på nivå < 0.001 . Dette fordi forskjellen i høyest oppnådd hjerterefrekvens (HR peak) er så stor at den kompenserer for forskjellen i hvilefrekvens.

Når det gjelder høyest oppnådd hjerterefrekvens (HR peak), oppnådd prosent av aldersestimert maksimalfrekvens (% HR max), oppnådd prosent av aldersestimert frekvensreserve (% HR reserve) og sekunder til frekvensfall etter avsluttet arbeid (HR decrease) så var det *ingen* signifikant forskjell ($p > 0.05$) mellom normalmaterialet ($n=12$) og gruppen "*tilnærmet normalisert hjerterefrekvensrespons etter 1 år*" ($n=40$).

Ved test av normalmaterialet ($n=12$) og hele pasientmaterialet ($n=52$) 1 år etter transplantasjon så var det signifikante forskjeller både for HR peak, % HR max og % HR reserve (tabell 5a).

Tabell 6b **Gruppeforskjeller (undersøkt med t-test og *Fischer Exact) mellom "tilnærmet normalisert" og "ikke normalisert" 1 år etter transplantasjon, samt mellom normalmaterialet og "tilnærmet normalisert"**
 (For variabler hvor det er manglende data, er korrekt "n" oppgitt i hver enkelt celle)

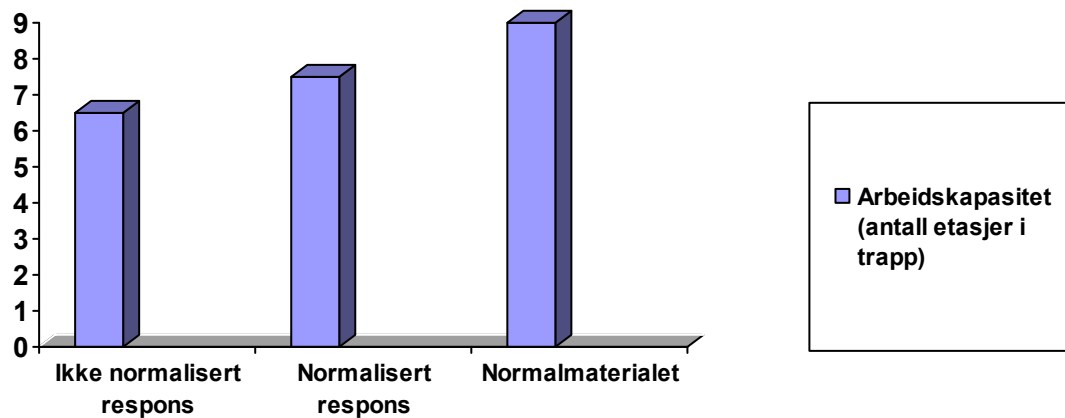
<i>t-test</i> <i>*Fischer's Exact</i>	Normalisert etter 1 år (n=40) gj.snitt±SD / antall (prosent)	Ikke normalisert etter 1 år (n=12) gj.snitt±SD / antall (prosent)	p *p<0.05	Normal- materialet (n=12)	p normalmat og normalisert ved 1 år
*Kjønn	32 menn (80%) 8 kvinner (20%)	10 menn (83%) 2 kvinner (17%)	1.000	6 menn 6 kvinner	0.063
Alder	50 ± 12	53 ± 16	0.553	50 ± 9	0.812
Høyde (cm)	177 ± 8	188 ± 6	0.992	172 ± 11	0.138
Vekt (kg) baseline	74 ± 11	66 ± 11	0.066	79 ± 13	0.238
Vekt (kg) etter 1 år	79 ± 12	72 ± 11	0.992	79 ± 13	0.847
BMI (body mass index) baseline	23.5 ± 3.1	21.1 ± 2.5	0.027*	26.6 ± 3.4	0.005
BMI etter 1 år	25.1 ± 3.1	23.0 ± 2.6	0.040*	26.6 ± 3.4	0.165
Systolisk blodtrykk baseline	136 ± 14 (n=36)	130 ± 16 (n= 11)	0.213	-----	-----
Systolisk blodtrykk etter 1 år	136 ± 12 (n=36)	131 ± 17 (n=11)	0.359	-----	-----
Diastolisk blodtrykk baseline	85 ± 11 (n=30)	81 ± 11 (n=9)	0.277	-----	-----
Diastolisk blodtrykk etter 1 år	88 ± 8 (n=30)	82 ± 17 (n=9)	0.208	-----	-----
Donors alder	36 ± 14	44 ± 10	0.046*	-----	-----
Varighet hjertesvikt	4.5 ± 3.5 (n=35)	7.0 ± 4.0 (n=9)	0.053	-----	-----
Ischemitid (n=36)	162 ± 75 (n=29)	137 ± 80 (n=7)	0.449	-----	-----
Trappegang (antall etasjer)	7.5 ± 1.5	6.5 ± 2	0.121	9±1	0.005
Prosentvis økning i trapp fra baseline til 1 år	53 ± 41	38 ± 24	0.275	----- --	-----
<i>Primærdiagnose:</i> Medfødt hjertefeil	3 (8%)	2 (17%)	0.252	-----	-----
Kardiomyopati	19 (47%)	4 (33%)			
Postinfarktsvikt	15 (37%)	3 (25%)			
Annet	3 (8%)	3 (25%)			
Ingen reaksjon	15 (38%)	5 (42%)	0.608	-----	-----
Reaksjon grad 1R	10 (25%)	5 (42%)			
Reaksjon grad 2R	4 (10%)	0 (0%)			
Reaksjon grad 3R	10 (25%)	2 (16%)			
Humoral reaksjon	1 (2%)	0 (0%)			
*CMV infeksjon (cytomegalovirus)	Nei: 28 (70%) Ja: 12 (20%)	Nei: 8 (67%) Ja: 4 (33%)	1.000	-----	-----

Kommentar til tabell 6 b

Det var en signifikant forskjell ($p < 0.05$) mellom gruppene "*tilnærmet normalisert*" og "*ikke normalisert*" når det gjelder donors alder og BMI. De som er i gruppen "*tilnærmet normalisert*" hadde lavere donor alder og høyere BMI både ved baseline og etter 1 år. Det var også en grensesignifikant forskjell ($p=0.053$) når det gjelder varighet av hjertesvikt før transplantasjon. Varigheten av hjertesvikt var kortere for de i gruppen "*tilnærmet normalisert*".

Det var ingen signifikante forskjeller mellom gruppene verken for diagnose før transplantasjon eller komplikasjoner i løpet av det første postoperative året (CMV-infeksjon og reaksjon). Det var heller ingen signifikante forskjeller for ischemitid under operasjon, blodtrykk eller medikamentbruk. Tabell for sammenlikning av medikamentbruk 1 år etter transplantasjon er presentert i vedlegg 2.

4.6.1 Sammenlikning av arbeidskapasitet



Figur 16 Gjennomsnittlig arbeidskapasitet for gruppen "ikke normalisert" (n=12), "tilnærmet normalisert" (n=40) og normalmaterialet (n=12)

Når det gjelder arbeidskapasiteten (spredningsmål og statistiske tester er presentert i tabell 6b) så greide gruppen "tilnærmet normalisert" 1 etasje mer i trapp enn gruppen "ikke normalisert". Dette er ikke en statistisk signifikant forskjell ($p > 0.05$), men den kan ha klinisk betydning. Prosentvis økning i arbeidskapasitet fra baseline til 1 år etter transplantasjon var 53 % for gruppen med "tilnærmet normalisert hjerterefrekvensrespons", mens den var 38% for gruppen klassifisert som "ikke normalisert". Denne forskjellen var heller ikke statistisk signifikant. Ved undersøkelse av korrelasjonen mellom arbeidskapasitet (trappegang) og hjerterefrekvensreserve (HR reserve) og mellom arbeidskapasitet og hjerterefrekvens (HR peak), for gruppen "tilnærmet normalisert", så var det signifikant positiv korrelasjon (Pearson) på henholdsvis [$r = .434$, $p < 0.01$] og [$r = .343$, $p < 0.05$]. For normalmaterialet var korrelasjonen mellom arbeidskapasitet og HR peak [$r = .510$, $p < 0.01$] og mellom arbeidskapasitet og HR reserve [$r = .472$, $p < 0.05$].

Ved sammenlikning av normalmaterialet og gruppen "tilnærmet normalisert hjerterefrekvensrespons etter 1 år" var det fortsatt signifikant forskjell mellom gruppene ($p = 0.005$) når det gjelder arbeidskapasitet.

5. DISKUSJON

5.1 Oppsummering av viktige funn

Hvilefrekvensen er det eneste parameteret som ikke endret seg signifikant i løpet av studien. Ellers var det en klar trend mot normalisering av hjerterefrekvensresponsen for hele studiepopulasjonen, bortsett fra hos to individer. Det eneste fellestrekket som skilte disse to fra populasjonen for øvrig, var at begge hadde brukt antiarytmikumet Cordarone før transplantasjonen. Cordarone kan redusere hjerterefrekvensen på grunn av hemming av sinusknutens automati og virkningen kan vedvare en tid etter seponering (51), men det regnes som lite sannsynlig at det kan forklare manglende normalisering av hjerterefrekvensresponsen 1 år etter transplantasjon.

Slik *"tilnærmet normalisert hjerterefrekvensrespons"* er definert i denne studien, fant man at 40 av 52 hjertetransplanterte pasienter (77 %) hadde oppnådd normalisering 1 år etter hjertetransplantasjon. Gruppen *"tilnærmet normalisert"* var etter 1 år innenfor det som regnes som normal kronotrop respons når det gjelder oppnådd prosent av aldersestimert maksimalfrekvens (% HR max), aldersestimert hjerterefrekvensreserve (% HR reserve) og reduksjon i hjerterefrekvens etter avsluttet arbeid (HR recovery). Gruppen var ikke signifikant forskjellig fra det testede normalmaterialet (n=12) når det gjelder % HR max og % HR reserve, men det var fortsatt signifikante forskjeller for ulike variabler for frekvensøkning (HR increase) og fall i frekvens (HR decrease / HR recovery).

Det var ingen signifikante forskjeller mellom gruppen *"tilnærmet normalisert"* og *"ikke normalisert"* når det gjelder kjønn, alder, blodtrykk, primærdiagnose eller medikamentbruk. Et år etter transplantasjon var det 4 personer som brukte betablokker¹², og to av disse hadde klare tegn på normalisering til tross for at betablokker kan redusere hjerterefrekvensen.

Donors alder var signifikant lavere hos gruppen med normalisering (36 versus 44 år). BMI (body mass index) var signifikant høyere, og varighet av hjertesvikt før transplantasjon var grensesignifikant kortere hos de med normalisering.

¹² Betablokker er et medikament mot høyt blodtrykk og rytmeforstyrrelser, og det reduserer også hjerterefrekvensen (51)

Arbeidskapasiteten økte signifikant hos studiepopulasjonen i løpet av perioden. Det var en relativt sterk korrelasjon mellom arbeidskapasitet og hjertefrekvensreserve, og mellom arbeidskapasitet og maksimalfrekvens. Gruppen med normalisering etter 1 år hadde høyere arbeidskapasitet enn gruppen uten normalisering, men denne var ikke statistisk signifikant. Gruppen med normalisering var også fortsatt signifikant forskjellig fra normalmaterialet.

5.2 *Tilnærmet normalisering* av hjertefrekvensresponsen hos hjertetransplanterte pasienter

Klinisk sett, med tanke på adaptasjon til trening og ulik treningsintensitet, er det viktig at hjertefrekvensen responderer når den skal, både ved oppstart (HR increase) og avslutning av arbeid (HR decrease / HR recovery). Essensielt er det også at hjertefrekvensen evner å stige tilstrekkelig under hard fysisk belastning (HR peak). Formelen for oppnådd prosent av estimert maksimalfrekvens (% HR max) er et produkt av den høyest oppnådde hjertefrekvensen under arbeid (HR peak) og den forventede, estimerte maksimalfrekvensen i forhold til alder (HR max; $220 - \text{alder}$). % HR max er derfor den mest informative og beste variabelen å bruke i forhold til å definere en normalisert maksimalfrekvens, og er den hyppigst brukte variabelen når det gjelder vurdering av kronotropisk insuffisiens (17;18;22;23;31;32).

Oppnådd prosent av aldersestimert maksimalfrekvens (% HR max)

Som presentert i teorikapittelet er det mye viten om hva som regnes som normalt og ikke normalt for de ulike hjertefrekvensvariabler. % HR max ≥ 85 regnes som normal kronotrop respons, og er den definisjonen som er brukt på materialet i denne oppgaven. Ved baseline (n=69) var gjennomsnittet for % HR max 76 ± 10 . Etter 1 år var gjennomsnittet 93 ± 9 % for gruppen "*tilnærmet normalisert hjertefrekvensrespons*" (n=40, 77 %), altså godt over det som regnes som normalt. Hos gruppen "*ikke normalisert*" (n=12) var gjennomsnittet 80 ± 7 %. Normalmaterialet (n=12) hadde % HR max på 97 ± 7 og var ikke signifikant forskjellig (p=0.135) fra gruppen definert som "*tilnærmet normalisert*" etter 1 år.

Det er ikke funnet noen eksempler på studier som har vist en så klar normalisering av hjertefrekvensen hos hjertetransplanterte pasienter, så tidlig i forløpet som her.

Økning i hjerterefrekvens etter oppstart av arbeid (HR increase)

Frekvensstigning ved oppstart av arbeid (HR increase) er et svært individuelt parameter og det finnes få referanseverdier i litteraturen. Det autonome (ikke viljestyrte) nervesystemets virkning inntreffer umiddelbart i det arbeidet starter og man får en frekvensøkning først og fremst på bakgrunn av tilbaketrekking av parasympatikus. Tilbaketrekking av vagusaktiviteten kan alene stå for en frekvensøkning på rundt 30 slag i løpet av det første minuttet, mens en ytterligere økning skyldes påvirkning av sympatikus og sirkulerende katekolaminer. Hvor stor frekvensøkningen er, er sterkt korrelert med hvilefrekvensen og hvor stort det arbeidet som utføres er (52). Hos enkelte friske kan dessuten hjerterefrekvensen øke før selve arbeidet starter på bakgrunn av påvirkning av sentralnervesystemet (central command). Derfor er normalverdier for denne variabelen vanskelig å definere med tanke på hvor mange slag frekvensen bør øke, for eksempel i løpet av det første minuttet.

Noen studier har funnet økt risiko for kardiovaskulære hendelser ved *for* rask frekvensstigning hos pasienter med hjerte-/kar sykdom (24), men andre hevder at en rask frekvensøkning er assosiert med økt overlevelse (52). Leeper et al. (52) fant at hos en populasjon på 1959 personer henvist til arbeids-EKG og fulgt gjennomsnittlig i 5.5 år, så var frekvensøkningen 1 minutt etter oppstart arbeid signifikant ($p < 0.05$) høyere blant de overlevende ($n=1762$), enn blant de som ikke overlevde ($n=197$). Populasjonen besto av 95 % menn og gjennomsnittsalderen var 57 år. De overlevende hadde en gjennomsnittlig HR increase på 17 bpm (minimum 11, maksimum 23) 1 minutt etter oppstart av arbeid. Testen var på tredemølle, og startet for alle med samme fart (2 mph), og uten stigning. Disse resultatene kan på ingen måte sidestilles med resultatene i denne studien siden testmetodene er forskjellige og populasjonen en annen, men de gir en liten pekepinn.

I denne studien hadde de hjertetransplanterte pasientene ved baseline ($n=69$) en gjennomsnittlig frekvensøkning etter 1 minutt på 1 ± 2 bpm. Gruppen "*tilnærmet normalisert*" ($n=40$) hadde 1 år etter transplantasjon en økning på 20 ± 9 bpm, mens gruppen "*ikke normalisert*" ($n=12$) hadde 9 ± 5 bpm. Normalmaterialet ($n=12$) hadde en frekvensøkning på 35 ± 8 bpm og var signifikant forskjellig ($p < 0.001$) fra gruppen tilnærmet normalisert 1 år etter transplantasjon.

Hos det nytransplanterte denerverte hjertet samsvarer forsinkelsen i frekvensrespons ved oppstart arbeid (HR increase) med den forsinkede frekvensresponsen etter avsluttet arbeid (HR decrease) (figur 15). I dette materialet er forsinket HR increase målt i antall sekunder til en vedvarende frekvensøkning på minimum 2 slag per minutt har inntruffet etter påbegynt arbeid. Ved baseline (n=69) var denne forsinkelsen gjennomsnittlig 87 ± 47 sekunder. Etter 1 år var den 12 ± 6 sekunder i gruppen "*tilnærmet normalisert hjertefrekvensrespons*" (n=40) og 28 ± 21 sekunder i gruppen "*ikke normalisert*" (n=12). 37 av 52 pasienter var innenfor den definerte grensen frekvensøkning ≤ 10 sekunder etter oppstart arbeid. For normalmaterialet (n=12) var gjennomsnittet 8 ± 3 sekunder og fortsatt signifikant forskjellig ($p < 0.05$) fra de med tilnærmet normalisert respons 1 år etter transplantasjon.

Fall i hjertefrekvens etter avsluttet arbeid (HR decrease / HR recovery)

Når det gjelder fall i frekvens etter avsluttet arbeid (HR decrease), er det normalt at frekvensen begynner å falle umiddelbart etter at fysisk arbeid opphører. Dette er et resultat av reaktivering av parasymptikus og dernest deaktivering av sympatikus. HR decrease / HR recovery regnes som en god markør på parasymptisk aktivitet (28;29). Den nytransplanterte pasienten som har et denervert hjerte har en enorm forsinkelse når det gjelder tidsaspektet fra arbeid opphører til fall i frekvens inntreffer (figur 4). Hos de aller fleste fortsetter hjertefrekvensen å stige en god stund etter avsluttet arbeid, før den så flater ut og til slutt snur. Det finnes ingen klare referanseverdier i forhold til hva som er "normal" forsinkelse hos nytransplanterte pasienter. I dette materialet er forsinkelsen målt på samme måte som for HR increase: antall sekunder fra arbeidet opphører og til et vedvarende fall i hjertefrekvens på minimum 2 slag per minutt har inntruffet. Ved baseline (n=69) var denne gjennomsnittlige forsinkelsen på 136 ± 53 sekunder. Etter 1 år var 39 av 52 pasienter innenfor definisjonen frekvensfall ≤ 10 sekunder.

Gjennomsnittet for gruppen "*tilnærmet normalisert hjertefrekvensrespons*" (n=40) var 11 ± 7 sekunder versus 58 ± 60 blant de i gruppen "*ikke normalisert*" (n=12). Normalmaterialet (n=12) hadde en gjennomsnittlig forsinkelse på 8 ± 7 sekunder og var ikke signifikant forskjellig ($p > 0.05$) fra de hjertettransplanterte definert som tilnærmet normalisert etter 1 år.

Hvor mye frekvensen reduseres etter avsluttet arbeid avhenger i stor grad av individets fysiske form. Jo raskere restitusjon, dess bedre kondisjon. For variabelen HR recovery målt i antall reduserte slag per minutt (bpm – beats per minute) finnes definisjoner på hva som er nedre grense for det som regnes som normal kronotrop respons. En reduksjon ≥ 12 bpm 1 minutt etter avsluttet arbeid og /eller en reduksjon ≥ 22 bpm 2 minutter etter arbeid anses som normal respons. Ved baseline (n=69) var HR recovery gjennomsnittlig $+4 \pm 4$ bpm etter 1 minutt, og $+3 \pm 5$ bpm etter 2 minutter. I stedet for et fall i frekvens etter avsluttet arbeid var det altså en fortsatt stigning i frekvens etter avsluttet arbeid, noe som er et typisk kjennetegn for det denerverte hjertet. Etter 1 år hadde gruppen ”*tilnærmet normalisert hjertefrekvensrespons*” (n=40) gjennomsnittlig -14 ± 7 bpm etter 1 minutt og -25 ± 11 etter 2 minutter versus -3 ± 4 bpm etter 1 minutt og -7 ± 8 bpm etter 2 minutter for gruppen ”*ikke normalisert*” (n=12).

Pasientene i gruppen med normalisering etter 1 år var altså også her innenfor hva som regnes som normalt selv om gruppen for denne variabelen fortsatt var signifikant forskjellig ($p < 0.001$) fra det testede normalmaterialet (n=12), som hadde HR recovery på -46 ± 18 bpm etter 1 minutt og -61 ± 12 bpm etter 2 minutter. Flere studier hevder at HR recovery gjenspeiler parasympatisk aktivitet (52), og det er blant annet vist sterk korrelasjon mellom høyfrekvent HRV som er et mål på parasympatisk tonus og HR recovery (28). Disse funnene støtter således eksisterende teorier om at en viss parasympatisk aktivitet kan inntreffe (28;40;53;54).

Hvilefrekvens (HR rest)

Bortfallet av nervus Vagus' påvirkning er veldig tydelig hos det denerverte hjertet som har en forhøyet hvilefrekvens (HR rest). Denne anslås til å ligge rundt 100 – 110 slag per minutt (bpm – beats per minute) hos nylig hjertetransplanterte pasienter (16), og det er vist at den kan gå ned til 80-90 bpm lang tid etter transplantasjon (55). Gjennomsnittlig hvilefrekvens hos friske voksne er $72 \text{ bpm} \pm 15 \%$ (33;34).

I dette materialet var gjennomsnittlig hvilefrekvens 90 ± 10 bpm ved baseline ($n=69$), mens den for normalmaterialet ($n=12$) var 68 ± 4 bpm. Hvilefrekvensen endret seg ikke signifikant ($p>0.05$) for de hjertetransplanterte i løpet av det første året etter operasjonen. Dette har sannsynlig sammenheng med manglende reinnervasjon av parasympatikus, hvilket er vist før (56;57).

Et år etter transplantasjonen var faktisk hvilefrekvensen noe høyere ($p<0.05$) i gruppen med *”tilnærmet normalisert hjertefrekvensrespons”* (94 ± 13 bpm) i forhold til gruppen *”ikke normalisert”* (85 ± 8 bpm). En fortsatt forhøyet hvilefrekvens er ikke forenlig med reinnervasjon av parasympatikus, mens en bedret og tilnærmet normal respons ved oppstart og avslutning av arbeid er det.

Enkelte forskere og studier hevder at det finnes muligheter og holdepunkter for at reinnervasjon av vagus kan inntreffe (58), mens andre bestrider dette (56). Når det gjelder indirekte metoder for vurdering av reinnervasjon, slik som analyser av hjerterytmevariabilitet (HRV) og hjertefrekvensrespons, så er det få funn som støtter teorien om parasympatisk reinnervasjon. Det finnes ikke mange studier som har funnet klare tegn til reduksjon i hvilefrekvens verken med tanke på treningsintervensjon eller tid etter transplantasjon. Den lavfrekvente komponenten (LF) ved registrering av HRV er sterkt korrelert med parasympatisk tonus, men for denne komponenten er det sparsomme og til dels motstridende funn når det gjelder endringer hos hjertetransplanterte. For endringer i høyfrekvent (HF) HRV er det derimot overbevisende funn og sterke holdepunkter for reinnervasjon av sympatikus.

Hjertefrekvensreserve (HR reserve)

Hjertefrekvensreserve (HR reserve) er høyest oppnådd frekvens (HR peak) minus hvilefrekvens (HR rest), og fordi transplanterte pasienter er kjent for å ha høy hvilefrekvens og lav maksimalfrekvens er dette et parameter som ligger langt under normalverdier for de fleste hjertetransplanterte.

Oppnådd prosent av estimert hjertefrekvensreserve er justert for alder (% HR reserve)¹³ og en verdi < 80 % regnes som kronotropisk insuffisiens.

¹³ Formelen for % HR reserve er $[(HR \text{ peak} - HR \text{ rest}) / (220 - \text{age} - HR \text{ rest})] \times 100$

Ved baseline (n=69) var denne verdien gjennomsnittlig 49 ± 15 bpm. Etter 1 år var den 87 ± 22 bpm i gruppen "*tilnærmet normalisert hjertefrekvensrespons*" (n=40) og 59 ± 8 bpm i gruppen "*ikke normalisert*" (n=12). Selv om denne variabelen inkluderer hvilefrekvensen som faktisk var høyest i gruppen "*tilnærmet normalisert*" så oppnådde denne gruppen likevel en gjennomsnittlig verdi for % HR reserve som er innefor definisjonen normal kronotrop respons, og det var signifikant forskjell mellom gruppene ($p < 0.001$).

Normalmaterialet (n=12) hadde gjennomsnittsverdi 95 ± 12 bpm. Sammenliknet med de som 1 år etter transplantasjon hadde "*tilnærmet normalisert hjertefrekvensrespons*" var det ingen signifikant forskjell ($p = 0.206$).

Oppsummering av normaliserte hjertefrekvensvariabler

Når det gjelder definisjonen av kronotropisk insuffisiens er det, som beskrevet tidligere, vist en sterk sammenheng mellom oppnådd prosent av estimert maksimalfrekvens (% HR max), oppnådd prosent av estimert hjertefrekvensreserve (% HR reserve, også brukt som CRI – chronotropic response index) og restitusjon av hjertefrekvens etter avsluttet arbeid (HR recovery) (17;45;46). Disse variablene er hyppig brukt, både hver for seg eller sammen, for å definere kronotropisk insuffisiens.

De 77 % klassifisert til å ha "*tilnærmet normalisert hjertefrekvensrespons*" i denne studien, er innenfor rådende grenser for normal kronotrop respons for alle disse tre variablene. Altså kan det konkluderes med at inndelingen er adekvat og godt dokumentert. Selv om resultatene for gruppen med normalisering av frekvensresponsen er innfor definisjonen av normal kronotrop respons, så er det fortsatt signifikante forskjeller mellom gruppen med normalisering og normalmaterialet, for enkelte av de testede hjertefrekvensvariablene. Derfor synes det riktig å holde fast ved termen "*tilnærmet normalisert hjertefrekvensrespons*".

Squires et al. (47) fant at bare en tredjedel av populasjonen i sin studie kunne klassifiseres som delvis normalisert 1 år etter transplantasjon. Sammenliknet med deres definisjon av "*partial normalization*", hvor følgende tre elementer lå til grunn; 1) økning i hjertefrekvens for hvert minutt med økende belastning 2) maksimal hjertefrekvens samsvarte med maksimal belastning, 3) nedgang i hjertefrekvens hvert minutt i restitusjonsperioden, så er resultatene i denne studien sterkere, fordi de 77 % i gruppen "*tilnærmet normalisert*" er innenfor definerte grenser for normal kronotrop respons for ikke-transplanterte pasienter generelt.

I Squires studie ble det ikke stilt noen krav til hvor høy den maksimale hjerterefrekvensen skulle være for å kalle den normalisert, heller ikke hvor mye eller hvor raskt hjerterefrekvensen skulle stige eller synke, bare *at* den skulle respondere i løpet av det første minuttet etter påbegynt eller avsluttet arbeid (47).

5.2.2 Gruppeforskjeller

Når det gjelder å identifisere sammenhenger og forskjeller mellom gruppen som oppnådde en tilnærmet normalisering, og gruppen som ikke gjorde det, så ble det i dette materialet ikke funnet noen signifikante forskjeller når det gjelder variabler som kjønn, mottakers alder, blodtrykk, ischemitid, primærdiagnose eller medikamentbruk. Det ble derimot funnet en signifikant forskjell ($p < 0.05$) når det gjelder donors alder i de to gruppene. Donors alder var lavere for gruppen med normalisering (36 versus 44 år), og et yngre donor hjerte kan kanskje være predikerende for normalisering av hjerterefrekvensresponsen og et bedre klinisk bilde. Det finnes eksempler på at dette er vist før (59).

Det var også en grensesignifikant forskjell ($p = 0.053$) for varighet av hjerterefsvikt før transplantasjon og en signifikant forskjell ($p < 0.05$) for body mass index (BMI) både ved baseline og etter 1 år. At varigheten av hjerterefsvikt før transplantasjon var kortere og BMI høyere hos gruppen med *"tilnærmet normalisert hjerterefrekvensrespons"* kan ha sammenheng med tap av mindre muskelmasse før transplantasjon og dermed et bedre utgangspunkt for gjenoppbygging av tapt muskelmasse og økt arbeidskapasitet etter transplantasjon. Ofte er høy BMI assosiert med negative konsekvenser, men det er BMI klassifisert som helseskadelig overvekt, hvilket det ikke er i dette tilfellet. I dette materialet hadde kun to stykker BMI > 30 (både ved baseline og etter 1 år). Gjennomsnittet for BMI ved baseline var 23.0 (minimum 17.0, maksimum 30.1) og etter et år gjennomsnittlig 24.6 (minimum 18.3, maksimum 32.1). Leung et al. (60) har vist sammenheng mellom høy BMI og lavt oksygenopptak hos hjertetransplanterte. En høy BMI før transplantasjon var sterkt assosiert med høy BMI 1 år etter transplantasjon (60).

I denne studien hadde arbeidskapasiteten hos gruppen med normalisering økt med 53 % fra baseline til 1 år etter transplantasjon versus 38 % i gruppen uten normalisering, men denne forskjellen var ikke statistisk signifikant.

Det var fortsatt signifikant forskjell, når det gjelder arbeidskapasitet, mellom normalmaterialet og gruppen med normalisering 1 år etter transplantasjon. Det var imidlertid en relativt sterk korrelasjon ($p < 0.01$) mellom arbeidskapasitet og hjerterefrekvensreserve (HR reserve), og mellom arbeidskapasitet og maksimalfrekvens (HR peak).

Leung et al. (60) fant signifikant korrelasjon mellom $VO_{2\max}$ 1 år etter transplantasjon (TX) og HR max, mottakers alder, BMI 1 år etter TX, tid på venteliste før TX, antall døgn på intensivavdeling etter TX og selvrapportert aktivitetsnivå ($n=95$). Her ble det ikke funnet noen signifikant korrelasjon mellom arbeidskapasitet og variablene kjønn, donors alder, varighet av hjertesvikt, ischemitid, ejeksjonsfraksjon eller medikamentbruk.

5.3 Normalisering av hjerterefrekvensrespons som uttrykk for reinnervasjon?

Som tidligere omtalt er temaet reinnervasjon hos hjertetransplanterte pasienter og hjerterefrekvensrespons som et mulig uttrykk for reinnervasjon et omdiskutert og fortsatt noe omstridt tema. På 90-tallet ble det publisert artikler med blant annet følgende utsagn: ”Total denervation persists in the human heart following cardiac transplantation” (61) og ”The lack of alteration in the heart rate response to exercise over time suggests that no significant functional reinnervation occurs” (62). Inntil ganske nylig har altså mange hevdet at denervasjon var permanent. Flere studier har etter hvert vist at en viss normalisering av hjerterefrekvensresponsen kan finne sted, spesielt forklart med reinnervasjon av sympatikus, men da langt ut i forløpet (10;39;44;63-66). En oversiktsartikkel om emnet konkluderer med at en viss sympatisk reinnervasjon kan inntreffe 2-13 år etter transplantasjon, men at den er ufullstendig og bare inntreffer hos noen pasienter. Hvis den inntreffer er den assosiert med en bedret kronotrop respons og en bedring i arbeidskapasitet, men ikke på nivå med friske (4).

Det viktigste funnet i denne studien er at hjerterefrekvensresponsen ble *tilnærmet normalisert* hos majoriteten av de hjertetransplanterte (77 %) allerede i løpet av det første året etter transplantasjon. Flere av de største endringene fant faktisk sted så tidlig som i løpet av de 6 første månedene, med en ytterligere økning frem mot 1 år. Etter 1 år var verdiene for gjennomsnittlig % HR max og % HR reserve henholdsvis 93 % og 87 % for de med normalisering.

At hjertefrekvensresponsen faktisk ble normalisert i så betydelig grad hos majoriteten av pasientene står i sterk kontrast til det typiske denerverte mønsteret hos en nylig hjertetransplantert som kjennetegnes av en betydelig forsinket respons ved oppstart av arbeid, lav maksimalpuls og frekvensreserve, og at frekvensen fortsetter å stige etter avsluttet arbeid, for så å gå tilbake svært langsomt (47).

Blant de 23 % som havnet i gruppen "*ikke normalisert*" så vi også at de fleste beveget seg mot en viss normalisering. Bare hos to pasienter var det svært få tegn til endring i respons, ett år etter transplantasjon sammenliknet med baseline. Det ble ikke funnet noen klare sammenhenger som muligens kan forklare akkurat disse to tilfellene i dette materialet. Begge hadde brukt medikamentet Cordarone før transplantasjonen og en av dem brukte betablokker. Av de fire som brukte betablokker ett år etter transplantasjon havnet faktisk to i gruppen "*tilnærmet normalisert hjertefrekvensrespons*".

Det er ikke funnet mange eksempler på studier som systematisk har undersøkt frekvensrespons og dokumentert så store endringer, så tidlig i forløpet, som denne studien gjør. Mercier et al. (67) vurderte effekten av tid etter transplantasjon på oppnådd maksimalfrekvens (HR peak). 9 utrente transplanterte (52 ± 2 år) ble testet 1,3,6,9 og 12 måneder etter transplantasjon. Etter 1 mnd var % HR max: 58 %, etter 3 mnd: 72 %, etter 9 mnd: 75 % og etter 1 år: 71 %. Givertz et al. (68) testet 57 utrente hjertetransplanterte (45 ± 2 år) 1,2,3,4 og 5 år etter transplantasjon. Her ble det ikke funnet noen økning i verken HR peak, kronotrop respons eller oksygenopptak (VO_{2max}). Richard et al. (69) fant derimot at 14 hjertetransplanterte pasienter (43 ± 12 år) som han testet på tredemølle, gjennomsnittlig oppnådde 95 % av både aldersestimert maksimalfrekvens (% HR max) og 95 % av forventet oksygenopptak (VO_{2max}). Disse hadde trent svært intensivt i 36 ± 24 mnd og hadde også deltatt i et 4 dagers løp i Paris, på 600 km.

Flere andre studier rapporterer også om en økning i maksimal hjertefrekvens og en bedret kronotrop respons noen tid etter hjertetransplantasjon og dette antas å ha en potensiell sammenheng med en bedret klinisk status (62;70;71).

Signifikante endringer i hjertefrekvensresponsen antas å ha sammenheng med reinnervasjon av sympatikus (10;39;63;72), men dette er som tidligere nevnt ofte vist sent i forløpet og svært sjelden er det vist verdier på nivå med friske. I Squires studie (47) var hvilefrekvensen 1 år etter transplantasjon (n=95) på 102 ± 13 slag per minutt (bpm-beats per minute), HR peak 138 ± 22 bpm og HR reserve på 37 ± 16 bpm.

I denne studien var tilsvarende gjennomsnitt for det totale pasientmaterialet testet 1 år etter transplantasjon (n=52) henholdsvis; HR rest 93 ± 13 bpm, HR peak 151 ± 17 bpm og HR reserve 60 ± 13 bpm. Bortsett fra forhøyet hvilepuls er gjennomsnittene for både % HR max (90 ± 10) og % HR reserve (81 ± 21) faktisk innenfor det som regnes som normal kronotrop respons. Dette gjelder materialet sett under ett (n=52) og ikke bare de som ble klassifisert som ”*tilnærmet normalisert*” (n=40). Tegn på sympatisk reinnervasjon har vært observert tidligere, tilsynelatende uavhengig av treningsintervensjon eller ei, men dette er sjelden dokumentert i løpet av det første året etter transplantasjon (57;73)

Delvis, hovedsakelig sympatisk, reinnervasjon synes altså å være en mulig mekanisme som kan forklare denne normaliseringen av hjertefrekvensresponsen dokumentert i denne studien. Hjerterytmevariabilitet (HRV) registrering ble forsøkt gjort på en subgruppe av pasientene, og analyser av HRV kunne kanskje ha støttet denne antagelsen. Dessverre besto HRV registreringene av både hvilefasen, fysisk arbeid og restitusjonsperioden, og fordi det ikke i etterkant var mulig å skille mellom disse fasene viste materialet seg umulig å analysere.

En annen mulig forklaring til normaliseringen kan være utvikling av økt sensitivitet til sirkulerende katekolaminer. Det er vist at økt sensitivitet til katekolaminer kan bidra til høyere hjertefrekvens under arbeid (HR peak) (6;74). Men økt sensitivitet til katekolaminer alene kan ikke være hele sannheten, da den vanskelig kan forklare den forholdsvis umiddelbare økningen i hjertefrekvens vi ser ved oppstart av arbeid 1 år etter transplantasjon, fordi det tar en viss tid før katekolaminkonsentrasjonen bygger seg opp og cellene i kroppen har fått beskjed om – og reagerer på denne (jfr. avsnitt 2.1.1).

Samtidig er den vedvarende høye hvilefrekvensen før oppstart av arbeid en indikasjon på fortsatt mangel på vagusaktivitet, hvilket taler imot at parasympatisk aktivitet skulle kunne bidra til denne relativt raske frekvensøkningen vi ser etter 1 år.

På den annen side er HR recovery (fall i frekvens etter avsluttet arbeid) kjent for å være en god markør på parasympatisk aktivitet (28;29), og gruppen klassifisert som "*tilnærmet normalisert hjertefrekvensrespons*" oppnådde også normalverdier for denne variabelen 1 år etter transplantasjon.

5.4 Funksjonell betydning av normalisering av hjertefrekvensresponsen

Det finnes flere eksempler på studier som viser en sammenheng med en bedret hjertefrekvensrespons og en økning i arbeidskapasitet (VO_{2max}) (39;57;60;66). I en spennende pilotstudie av Braith et al. (75) er det tydelig demonstrert hvilken effekt redusert hjertefrekvensrespons kan ha på arbeidskapasiteten. Det er vist til en hjertetransplantert pasient som fikk pacemaker på grunn av svært redusert kronotrop respons. Han gjennomgikk to arbeidsbelastningstester; en med - og en uten frekvensstyrt regulering av hjerterytmen. Maksimal hjertefrekvens og maksimalt oksygenopptak ble henholdsvis bedret med 15 % og 20 % med frekvensstyrt regulering i forhold til uten (75).

En betydelig svakhet i denne studien er at det ikke er gjort maksimalt oksygenopptak (VO_{2max}) som er det beste eksisterende mål på arbeidskapasitet, og som hadde gjort det mulig å si mer om den funksjonelle betydningen av normalisert hjertefrekvensrespons. Utført arbeid i trapp var i denne studien det brukte målet på arbeidskapasitet og det parameteret viste ingen forskjell mellom gruppene "*tilnærmet normalisert*" og "*ikke normalisert*". Derimot var det en relativt sterk positiv korrelasjon mellom høyest oppnådd hjertefrekvens (HR peak) og utført arbeid i trapp ($p < 0.01$). De fleste studier som har målt VO_{2max} hos hjertetransplanterte konkluderer med at verdiene for (VO_{2max}) hos disse pasientene ligger på rundt 60-70 % av referanseverdier hos friske. Dette har sannsynligvis sammenheng med både sentrale (hertet) og perifere (muskulatur og perifer sirkulasjon) begrensninger (4;44;76).

I mange studier er det bare tidsaspektet som spiller inn mellom de fysiologiske målingene, uten at det har vært noen særskilt treningsintervensjon. Dette gjelder også for materialet i denne studien, men, det er som poengtert tidligere, ikke vist så høysignifikante endringer i hjertefrekvensresponsen så tidlig i forløpet som i dette materialet, verken med eller uten treningsintervensjon (57;73).

Redusert arbeidskapasitet målt som nedsatt oksygenopptak ($VO_{2\text{ max}}$) er assosiert med dårligere prognose (77). Dårlig prognose har igjen sammenheng med reduserte leveutsikter, for hjertetransplanterte så vel som for andre, og det ville være interessant å stille spørsmål om hvorvidt en bedring i arbeidskapasitet ville være assosiert med en bedret prognose for denne pasientgruppen. De relativt få effektstudiene som eksisterer, og som viser en viss grad av endringer i $VO_{2\text{ max}}$ etter en treningsperiode, er i mange tilfeller av usikker kvalitet i forhold til beskrivelse av treningsintervensjon. I noen artikler er det vanskelig å få tak i hva treningen faktisk har bestått av, og hvilken treningsintensitet som er lagt til grunn. En oversiktsartikkel fra 2005 viser resultater fra flere studier som er basert på ulike treningsintervensjoner, men med en noenlunde lik (og lav) intensitet; tilsvarende 12-14 på Borgs skala, og/eller 50–70 % av maksimalt oksygenopptak. Konklusjonen her er at trening er viktig for hjertetransplanterte pasienter og at de til en viss grad kan bedre sin fysiske kapasitet, men at de, foruten noen svært få eksempler, ikke oppnår normalverdier for fysisk funksjon (4).

5.4.1 Konsekvenser for trening av den hjertetransplanterte pasienten

Vår antagelse er at mange treningsopplegg for hjertetransplanterte er for lite systematiserte og utføres med alt for lav intensitet. Med utgangspunkt i at et transplantert hjerte er et denervert hjerte, er de fleste treningsopplegg for hjertetransplanterte fortsatt basert på at hjertefrekvensresponsen er svært redusert, med de konsekvenser det får for treningen; trening med relativt lav intensitet etter ”steady state”¹⁴ prinsippet.

¹⁴ ”Steady State” prinsippet innebærer trening med jevn belastning; trening uten særlig varierende intensitet.

For hjertepasienter generelt er det etter hvert solid dokumentasjon på at intervallbasert trening med høy intensitet bedrer VO_{2max} i betydelig større grad en annen type trening (12;13;78). Det er logisk å anta at trening med høy intensitet gir en større økning i VO_{2max} , enn trening med lav intensitet, også for hjertetransplanterte. Slike studier er imidlertid så å si ikke-eksisterende, mest sannsynlig fordi trening for denne pasientgruppen har tradisjon for å ta hensyn til det denerverte hjertet og den reduserte hjerterefrekvensresponsen.

Denne studien har vist at hjerterefrekvensresponsen normaliseres i stor grad hos majoriteten av pasientene i løpet av det første året etter transplantasjon. En bedret hjerterefrekvensrespons bidrar til økt toleranse og bedre mulighet for adaptasjon til trening som er intervallbasert og har høyere intensitet enn det som har vært gjeldende anbefalinger for hjertetransplanterte frem til nå. En så tydelig normalisering av hjerterefrekvensresponsen bør åpne opp for at hjertetransplanterte pasienter i mye større grad enn tidligere skal kunne inkluderes i rehabiliteringsprogram som er lagt opp for hjertepasienter generelt.

5.5 Studiens begrensninger

På grunn av ulike årsaker til eksklusjon og drop-out underveis (tabell 1), samt nedleggelse av seksjonen hvor studien ble iverksatt, er det bare 52 stykker som ble testet etter 1 år, mot 77 ved baseline. Siden testingen også innebar en relativt hard fysisk test var det bare stabile pasienter som deltok. Dette kan kanskje i noen grad bidra til et ”best-case scenario”.

Dette har hovedsakelig vært en beskrivende studie uten reell intervensjon eller randomisering. Pasientene ble anbefalt å trene, og mange trente hos fysioterapeut i sine hjemkommuner, men fordi denne treningen ikke var standardisert kan man ikke si noe sikkert i forhold til hvorvidt normaliseringen av hjerterefrekvensresponsen skyldes treningseffekt eller ikke.

Det beste målet på arbeidskapasitet er maksimalt oksygenopptak (VO_{2max}). Dette parameteret er ikke med i denne studien og begrenset dermed muligheten for å undersøke sammenheng mellom bedret hjerterefrekvensrespons og arbeidskapasitet. Det mangler også tester og undersøkelser som mer nøyaktig kunne ha sagt noe om grad av – og mekanismer for - reinnervasjon.

HRV (hjerterytmvariabilitet) registrering ble forsøkt på en subgruppe av pasientene, men på grunn av for dårlig og for enkelt utstyr lot det seg ikke gjøre å skille mellom de ulike fasene i den fysiske testen og materialet kunne derfor ikke analyseres på korrekt måte i etterkant.

Mangel på spesifikke, validerte og reliable testmetoder for hjerterefrekvensrespons hos transplanterte er også en generell svakhet. Hva som kan defineres som normalisert hjerterefrekvensrespons hos hjertetransplanterte er dessuten ingen avsluttet diskusjon. I dette materialet, og i lignende studier, opereres det med begrepet ”tilnærmet normalisering / en viss normalisering”. Hvor grensene går for en slik definisjon vil i mange tilfeller styres ut fra hvilke spørsmål studien stiller og hvilken praktisk betydning disse spørsmålene har.

Det er vanlig at det blir satt terskelverdier for hva som kan regnes som tilnærmet normalt, og det er viktig at den definisjonen som blir valgt kan gi reproducerbare resultater hos forsøkspersonene. I denne studien er grensene for tilnærmet normalisering basert på eksisterende referanseverdier for friske, testing av et lite normalmateriale (n=12), kunnskap om hva som er gjort i tidligere studier som omhandler vurdering av kronotropisk insuffisiens, og ikke minst klinisk erfaring i forhold til hvilke krav som kan og bør stilles til hjerterefrekvensresponsen med tanke på adekvat adaptasjon til fysisk aktivitet.

6. KONKLUSJON

Det viktigste funnet i denne studien er at majoriteten av hjertetransplanterte (77 %) får en *"tilnærmet normalisert hjertefrekvensrespons"* allerede i løpet av det første året etter transplantasjon. I gruppen *"ikke normalisert"* (23 %) var det også en klar trend mot normalisering, hos alle så nær som hos to individer. Det eneste fellestrekket som ble funnet mellom disse to var at begge hadde brukt medikamentet Cordarone (antiarytmikum) før transplantasjonen.

Bortsett fra forhøyet hvilefrekvens var gjennomsnittene for hele studiepopulasjonen, både for oppnådd prosent av aldersestimert maksimalfrekvens (% HR max) og aldersestimert frekvensreserve (% HR reserve), innenfor det som regnes som normal kronotrop respons, og det var ingen signifikant forskjell mellom gruppen *"tilnærmet normalisert hjertefrekvensrespons"* etter 1 år og normalmaterialet for disse variablene. Det er svært få eksempler på at så høye og tilnærmet normale verdier er dokumentert hos hjertetransplanterte så tidlig i forløpet.

Normalisering av hjertefrekvensresponsen gir holdepunkter for at en viss funksjonell reinnervasjon kan inntreffe tidlig i forløpet. Mest sannsynlig reinnervasjon av sympatikus, men kanskje også delvis parasympatikus, siden responsen også er signifikant bedre ved oppstart av arbeid og ikke kan forklares av økt sensitivitet til katekolaminer alene. Et tilnærmet normalt fall i frekvens (HR recovery) er også forenlig med økt parasympatisk aktivitet. En vedvarende forhøyet hvilepuls er derimot *ikke* forenlig med reinnervasjon av parasympatikus.

Gruppen klassifisert som *"tilnærmet normalisert hjertefrekvensrespons"* 1 år etter transplantasjon hadde signifikant lavere donor alder, høyere BMI og grensesignifikant kortere varighet av hjertesvikt før transplantasjon. Lavere donor alder kan kanskje øke sjansen for normalisering av hjertefrekvensresponsen. Kortere varighet av hjertesvikt før transplantasjon, samt høyere BMI, kan ha sammenheng med tap av mindre muskelmasse før operasjon og dermed gi et bedre utgangspunkt for gjenoppbygging av tapt muskelmasse og økt arbeidskapasitet etter transplantasjonen.

Gruppen med normalisering hadde bedre arbeidskapasitet enn gruppen uten normalisering, men denne forskjellen var ikke signifikant. Det var imidlertid en relativt sterk positiv korrelasjon mellom arbeidskapasitet og maksimalfrekvens (HR peak) og mellom arbeidskapasitet og hjertefrekvensreserve (HR reserve).

Uansett hvilke forklaringsmekanismer som ligger til grunn for normalisering av hjertefrekvensresponsen, synes den funksjonelle betydningen av denne normaliseringen å være stor. Tilnærmet normalisert hjertefrekvensrespons åpner opp for at stabile, friske hjertetransplanterte pasienter > 1 år etter transplantasjon kan eksponeres for trening med større belastning, intervallbasert og med høyere intensitet enn det som tidligere har vært normen for disse pasientene. Videre bør hypotesen om at denne type trening også gir en større økning i $VO_{2\text{ max}}$ testes ut i en randomisert studie.

Kildeliste

- (1) Simonsen S, Andreassen AK, Gullestad L, Leivestad T, Fiane AE, Geiran OR. [Survival after heart transplantation in Norway]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2007;127(7):865-868.
- (2) Carter R, Al-Rawas OA, Stevenson A, McDonagh T, Stevenson RD. Exercise responses following heart transplantation: 5 year follow-up. *Scott Med J* 2006;51(3):6-14.
- (3) Nytrøen K, Sire S. Heart Rate Response in heart transplant recipients - 1 year follow up. Abstracts, 6.nordiske kongress i preventiv kardiologi og rehabilitering . 2005.
- (4) Kavanagh T. Exercise rehabilitation in cardiac transplantation patients: a comprehensive review. *Eura Medicophys* 2005;41(1):67-74.
- (5) Nellessen E, Pierard LA. [Myocardial reinnervation after heart transplantation]. *Rev Med Liege* 2004;59(7-8):435-438.
- (6) Perini R, Orizio C, Gamba A, Veicsteinas A. Kinetics of heart rate and catecholamines during exercise in humans. The effect of heart denervation. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1993;66(6):500-506.
- (7) Beckers F, Ramaekers D, Speijer G, Ector H, Vanhaecke J, Verheyden B et al. Different evolutions in heart rate variability after heart transplantation: 10-year follow-up. *Transplantation* 2004;78(10):1523-1531.
- (8) Halpert I, Goldberg AD, Levine AB, Levine TB, Kornberg R, Kelly C et al. Reinnervation of the transplanted human heart as evidenced from heart rate variability studies. *Am J Cardiol* 1996;77(2):180-183.
- (9) Lovric SS, Avbelj V, Trobec R, Zorman D, Rakovec P, Hojker S et al. Sympathetic reinnervation after heart transplantation, assessed by iodine-123 metaiodobenzylguanidine imaging, and heart rate variability. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;26(4):736-741.
- (10) Überfuhr P, Ziegler S, Schwaiblmair M, Reichart B, Schwaiger M. Incomplete sympathetic reinnervation of the orthotopically transplanted human heart: observation up to 13 years after heart transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000;17(2):161-168.
- (11) Sanatani S, Chiu C, Nykanen D, Coles J, West L, Hamilton R. Evolution of heart rate control after transplantation: conduction versus autonomic innervation. *Pediatr Cardiol* 2004;25(2):113-118.
- (12) Helgerud J, Hoydal K, Wang E, Karlsen T, Berg P, Bjerkaas M et al. Aerobic high-intensity intervals improve VO₂max more than moderate training. *Med Sci Sports Exerc* 2007;39(4):665-671.
- (13) Wisloff U, Stoylen A, Loennechen JP, Bruvold M, Rognmo O, Haram PM et al. Superior cardiovascular effect of aerobic interval training versus moderate continuous training in heart failure patients: a randomized study. *Circulation* 2007;115(24):3086-3094.

-
- (14) Simonsen S. Ditt nye hjerte. 1 ed. Oslo: Novartis og Roche; 2002.
 - (15) Mettauer B, Levy F, Richard R, Roth O, Zoll J, Lampert E et al. Exercising with a denervated heart after cardiac transplantation. *Ann Transplant* 2005;10(4):35-42.
 - (16) Freeman JV, Dewey FE, Hadley DM, Myers J, Froelicher VF. Autonomic nervous system interaction with the cardiovascular system during exercise. *Prog Cardiovasc Dis* 2006;48(5):342-362.
 - (17) Lauer MS. Chronotropic incompetence: ready for prime time. *J Am Coll Cardiol* 2004;44(2):431-432.
 - (18) Camm AJ, Fei L. Chronotropic incompetence--Part I: Normal regulation of the heart rate. *Clin Cardiol* 1996;19(5):424-428.
 - (19) Terjung R. Endocrine response to exercise. *Exerc Sport Sci Rev* 1979;7:153-180.
 - (20) Rowell LB, O'Leary DS. Reflex control of the circulation during exercise: chemoreflexes and mechanoreflexes. *J Appl Physiol* 1990;69(2):407-418.
 - (21) Orizio C, Perini R, Comande A, Castellano M, Beschi M, Veicsteinas A. Plasma catecholamines and heart rate at the beginning of muscular exercise in man. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1988;57(5):644-651.
 - (22) Azarbal B, Hayes SW, Lewin HC, Hachamovitch R, Cohen I, Berman DS. The incremental prognostic value of percentage of heart rate reserve achieved over myocardial perfusion single-photon emission computed tomography in the prediction of cardiac death and all-cause mortality: Superiority over 85% of maximal age-predicted heart rate. *J Am Coll Cardiol* 2004;44(2):423-430.
 - (23) Lauer MS, Okin PM, Larson MG, Evans JC, Levy D. Impaired heart rate response to graded exercise. Prognostic implications of chronotropic incompetence in the Framingham Heart Study. *Circulation* 1996;93(8):1520-1526.
 - (24) Falcone C, Buzzi MP, Klersy C, Schwartz PJ. Rapid Heart Rate Increase at Onset of Exercise Predicts Adverse Cardiac Events in Patients With Coronary Artery Disease. *Circulation* 2005;112(13):1959-1964.
 - (25) Secher NH. Central command and the onset of exercise. *J Physiol* 2007;578(Pt 2):375-376.
 - (26) Jansen AS, Nguyen XV, Karpitskiy V, Mettenleiter TC, Loewy AD. Central command neurons of the sympathetic nervous system: basis of the fight-or-flight response. *Science* 1995;270(5236):644-646.
 - (27) Myers J, Tan SY, Abella J, Aleti V, Froelicher VF. Comparison of the chronotropic response to exercise and heart rate recovery in predicting cardiovascular mortality. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007;14(2):215-221.
 - (28) Dogru MT, Gunaydin S, Simsek V, Tulmac M., Guneri M. Correlation of Chronotropic Index and Heart Rate Recovery to Heart Rate Variability and Diastolic Function Values in Men. *The Internet Journal of Cardiology* [2007 4(2)
Available from:
URL:<http://www.ispub.com/ostia/index.php?xmlFilePath=journals/ijc/vol4n2/index.xml>

-
- (29) Lauer M, Froelicher ES, Williams M, Kligfield P. Exercise testing in asymptomatic adults: a statement for professionals from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology, Subcommittee on Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention. *Circulation* 2005;112(5):771-776.
 - (30) Londeree BR, Moeschberger ML. Influence of age and other factors on maximal heart rate. *J.Card.Rehabil.* [4], 44-49. 1984.
 - (31) Ellestad MH, Wan MK. Predictive implications of stress testing. Follow-up of 2700 subjects after maximum treadmill stress testing. *Circulation* 1975;51(2):363-369.
 - (32) Ellestad MH. Chronotropic Incompetence : The Implications of Heart Rate Response to Exercise (Compensatory Parasympathetic Hyperactivity?). *Circulation* 1996;93(8):1485-1487.
 - (33) Spodick DH, Raju P, Bishop RL, Rifkin RD. Operational definition of normal sinus heart rate. *Am J Cardiol* 1992;69(14):1245-1246.
 - (34) Spodick DH. Normal sinus heart rate: sinus tachycardia and sinus bradycardia redefined. *Am Heart J* 1992;124(4):1119-1121.
 - (35) Jouven X, Empana JP, Schwartz PJ, Desnos M, Courbon D, Ducimetiere P. Heart-rate profile during exercise as a predictor of sudden death. *N Engl J Med* 2005;352(19):1951-1958.
 - (36) Karapolat H, Eyigor S, Zoghi M, Yagdi T, Nalbantgil S, Durmaz B et al. Effects of cardiac rehabilitation program on exercise capacity and chronotropic variables in patients with orthotopic heart transplant. *Clin Res Cardiol* 2008.
 - (37) Sirnes PAea. kardiologiske metoder. *Hjerteforum suppl* 2004;17(5):69-76.
 - (38) Wilson RF, Christensen BV, Olivari MT, Simon A, White CW, Laxson DD. Evidence for structural sympathetic reinnervation after orthotopic cardiac transplantation in humans. *Circulation* 1991;83(4):1210-1220.
 - (39) Bengel FM, Ueberfuhr P, Schiepel N, Nekolla SG, Reichart B, Schwaiger M. Effect of sympathetic reinnervation on cardiac performance after heart transplantation. *N Engl J Med* 2001;345(10):731-738.
 - (40) Bernardi L, Valenti C, Wdowczyck-Szulc J, Frey AW, Rinaldi M, Spadacini G et al. Influence of type of surgery on the occurrence of parasympathetic reinnervation after cardiac transplantation. *Circulation* 1998;97(14):1368-1374.
 - (41) Halpert I, Goldberg AD, Levine AB, Levine TB, Kornberg R, Kelly C et al. Reinnervation of the transplanted human heart as evidenced from heart rate variability studies. *Am J Cardiol* 1996;77(2):180-183.
 - (42) Lovric SS, Avbelj V, Trobec R, Zorman D, Rakovec P, Hojker S et al. Sympathetic reinnervation after heart transplantation, assessed by iodine-123 metaiodobenzylguanidine imaging, and heart rate variability. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;26(4):736-741.
 - (43) Ueberfuhr P, Frey AW, Ziegler S, Reichart B, Schwaiger M. Sympathetic reinnervation of sinus node and left ventricle after heart transplantation in humans: regional

-
- differences assessed by heart rate variability and positron emission tomography. *J Heart Lung Transplant* 2000;19(4):317-323.
- (44) Gullestad L, Haywood G, Ross H, Bjornerheim R, Geiran O, Kjekshus J et al. Exercise capacity of heart transplant recipients: the importance of chronotropic incompetence. *J Heart Lung Transplant* 1996;15(11):1075-1083.
 - (45) Camm AJ, Fei L. Chronotropic incompetence--Part II: Clinical implications. *Clin Cardiol* 1996;19(6):503-508.
 - (46) Bangalore S, Yao SS, Chaudhry FA. Comparison of heart rate reserve versus 85% of age-predicted maximum heart rate as a measure of chronotropic response in patients undergoing dobutamine stress echocardiography. *Am J Cardiol* 2006;97(5):742-747.
 - (47) Squires RW, Leung TC, Cyr NS, Allison TG, Johnson BD, Ballman KV et al. Partial normalization of the heart rate response to exercise after cardiac transplantation: frequency and relationship to exercise capacity. *Mayo Clin Proc* 2002;77(12):1295-1300.
 - (48) Anderssen SA, Stromme SB. [Physical activity and health--recommendations]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2001;121(17):2037-2041.
 - (49) Aalen OO, Frigessi A., Moger TA, Scheel I, Skovlund E, Veierød MB. *Statistiske metoder i medisin og helsefag*. 1 ed. Oslo: Gyldendal Akademisk Forlag; 2006.
 - (50) Pallant J. *SPSS survival manual*. 2nd ed. Open University Press; 2005.
 - (51) *Felleskatalogen*. 2008.
 - (52) Leeper NJ, Dewey FE, Ashley EA, Sandri M, Tan SY, Hadley D et al. Prognostic value of heart rate increase at onset of exercise testing. *Circulation* 2007;115(4):468-474.
 - (53) Uberfuhr P, Frey AW, Reichart B. Vagal reinnervation in the long term after orthotopic heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2000;19(10):946-950.
 - (54) Uberfuhr P, Frey AW, Fuchs A, Paniara C, Roskamm H, Schwaiger M et al. Signs of vagal reinnervation 4 years after heart transplantation in spectra of heart rate variability. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997;12(6):907-912.
 - (55) Braith RW, Edwards DG. Exercise following heart transplantation. *Sports Med* 2000;30(3):171-192.
 - (56) Arrowood JA, Minisi AJ, Goudreau E, Davis AB, King AL. Absence of parasympathetic control of heart rate after human orthotopic cardiac transplantation. *Circulation* 1997;96(10):3492-3498.
 - (57) Bernardi L, Radaelli A, Passino C, Falcone C, Auguadro C, Martinelli L et al. Effects of physical training on cardiovascular control after heart transplantation. *Int J Cardiol* 2007;118(3):356-362.
 - (58) Gallego-Page JC, Segovia J, onso-Pulpon L, onso-Rodriguez M, Salas C, Ortiz-Berrocal J. Re-innervation after heart transplantation: a multidisciplinary study. *J Heart Lung Transplant* 2004;23(6):674-682.

-
- (59) Chau EM, McGregor CG, Rodeheffer RJ, Frantz RP, Olson LJ, Daly RC et al. Increased incidence of chronotropic incompetence in older donor hearts. *J Heart Lung Transplant* 1995;14(4):743-748.
 - (60) Leung TC, Ballman KV, Allison TG, Wagner JA, Olson LJ, Frantz RP et al. Clinical predictors of exercise capacity 1 year after cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2003;22(1):16-27.
 - (61) Shephard RJ. Responses of the cardiac transplant patient to exercise and training. *Exerc Sport Sci Rev* 1992;20:297-320.
 - (62) Mandak JS, Aaronson KD, Mancini DM. Serial assessment of exercise capacity after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1995;14(3):468-478.
 - (63) Ferretti G, Marconi C, Achilli G, Caspani E, Fiocchi R, Mamprin F et al. The heart rate response to exercise and circulating catecholamines in heart transplant recipients. *Pflugers Arch* 2002;443(3):370-376.
 - (64) Bengel FM, Ueberfuhr P, Karja J, Schreiber K, Nekolla SG, Reichart B et al. Sympathetic reinnervation, exercise performance and effects of beta-adrenergic blockade in cardiac transplant recipients. *Eur Heart J* 2004;25(19):1726-1733.
 - (65) Wilson RF, Johnson TH, Haidet GC, Kubo SH, Mianuelli M. Sympathetic reinnervation of the sinus node and exercise hemodynamics after cardiac transplantation. *Circulation* 2000;101(23):2727-2733.
 - (66) Schwaiblmair M, von SW, Ueberfuhr P, Ziegler S, Schwaiger M, Reichart B et al. Functional significance of cardiac reinnervation in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 1999;18(9):838-845.
 - (67) Mercier J, Ville N, Wintrebert P, Caillaud C, Varray A, Albat B et al. Influence of post-surgery time after cardiac transplantation on exercise responses. *Med Sci Sports Exerc* 1996;28(2):171-175.
 - (68) Givertz MM, Hartley LH, Colucci WS. Long-term sequential changes in exercise capacity and chronotropic responsiveness after cardiac transplantation. *Circulation* 1997;96(1):232-237.
 - (69) Richard R, Verdier JC, Duvallet A, Rosier SP, Leger P, Nignan A et al. Chronotropic competence in endurance trained heart transplant recipients: heart rate is not a limiting factor for exercise capacity. *J Am Coll Cardiol* 1999;33(1):192-197.
 - (70) Daida H, Squires RW, Allison TG, Johnson BD, Gau GT. Sequential assessment of exercise tolerance in heart transplantation compared with coronary artery bypass surgery after phase II cardiac rehabilitation. *Am J Cardiol* 1996;77(9):696-700.
 - (71) Kobashigawa JA, Leaf DA, Lee N, Gleeson MP, Liu H, Hamilton MA et al. A controlled trial of exercise rehabilitation after heart transplantation. *N Engl J Med* 1999;340(4):272-277.
 - (72) De MT, Dae M, Yuen-Green MS, Kumar S, Sudhir K, Keith F et al. Iodine-123 metaiodobenzylguanidine scintigraphic assessment of the transplanted human heart: evidence for late reinnervation. *J Am Coll Cardiol* 1995;25(4):927-931.
 - (73) Beckers F, Ramaekers D, Van CJ, Droogne W, Vanhaecke J, Van de WF et al. Association between restoration of autonomic modulation in the native sinus node

and hemodynamic improvement after cardiac transplantation. *Transplantation* 2002;73(10):1614-1620.

- (74) Kemp DL, Jennison SH, Stelken AM, Younis LT, Miller LW. Association of resting heart rate and chronotropic response. *Am J Cardiol* 1995;75(10):751-752.
- (75) Braith RW, Clapp L, Brown T, Brown C, Schofield R, Mills RM et al. Rate-responsive pacing improves exercise tolerance in heart transplant recipients: a pilot study. *J Cardiopulm Rehabil* 2000;20(6):377-382.
- (76) Marconi C. Pathophysiology of cardiac transplantation and the challenge of exercise. *Int J Sports Med* 2000;21 Suppl 2:S106-S108.
- (77) Kavanagh T, Mertens DJ, Hamm LF, Beyene J, Kennedy J, Corey P et al. Prediction of long-term prognosis in 12 169 men referred for cardiac rehabilitation. *Circulation* 2002;106(6):666-671.
- (78) Rognmo O, Hetland E, Helgerud J, Hoff J, Slordahl SA. High intensity aerobic interval exercise is superior to moderate intensity exercise for increasing aerobic capacity in patients with coronary artery disease. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2004;11(3):216-222.

Vedlegg

- Vedlegg 1 a: Tabell. Post-Hoc test (paret t-test)
- Vedlegg 1 b: Tabell. Post-Hoc tester (paret t-test og Wilcoxon Signed Ranks Test)
- Vedlegg 2: Tabell. Gruffeforskjeller (Fischer's Exact Test) for medikamenter
- Vedlegg 3: Tilråding fra personvernombudet

Vedlegg 1 a: Tabell. Post-Hoc test (paret t-test)

Gjennomsnittlig endring er presentert som en økning i hjerteslag per minutt (bpm-beats per minute) for HR peak og HR reserve, og som en økning i prosent for oppnådd estimert maksimalfrekvens (%HRmax) og oppnådd estimert frekvensreserve (%HR reserve)

n=40	Gjennomsnitt ± SD (95%KI) baseline – 6 mnd	p baseline – 6 mnd	Gjennomsnitt ± SD (95%KI) 6 mnd – 1 år	p 6 mnd – 1 år
HR peak* (bpm*)	15 ± 13 (12,18)	<0.001	9 ± 10 (6, 12)	<0.001
% HR max*	9 ± 8 (7, 11)	<0.001	5 ± 6 (3, 7)	<0.001
HR reserve* (bpm)	13 ± 12 (8, 16)	<0.001	10 ± 11 (7, 14)	<0.001
% HR reserve*	18 ± 14 (15, 22)	<0.001	14 ± 15 (9, 19)	<0.001

*HR peak (høyest oppnådd hjertefrekvens). * Bpm – beats per minute (antall hjerteslag per minutt)

* % HR max (oppnådd prosent av estimert maksimalfrekvens)

*HR reserve (hjertefrekvensreserve; maksimalfrekvens minus hvilefrekvens)

*% HR reserve (oppnådd prosent av estimert hjertefrekvensreserve)

Vedlegg 1 b: Tabell. Post-Hoc tester (paret t-test)

Gjennomsnittlig endring er presentert som reduksjon i antall sekunder inntil frekvensøkning inntreffer. Deltaverdiene er presentert som endring i antall hjerteslag per minutt (bpm- beats per minute)

N=38	Gjennomsnitt ± SD (95%KI) baseline – 6 mnd	p baseline – 6 mnd	Gjennomsnitt ± SD (95%KI) 6 mnd – 1 år	p 6 mnd – 1 år
Sekunder til HR increase*	- 51 ± 39 (-62, - 41)	<0.001	-20 ± 24 (-28, -13)	<0.001
HR increase (bpm*) etter 30 sekunder	5 ± 6 (3, 6)	< 0.001	7 ± 5 (6, 9)	< 0.001
HR increase (bpm) etter 60 sekunder	8 ± 8 (6, 10)	< 0.001	10 ± 7 (8, 12)	< 0.001
Sekunder til HR decrease*	- 68 ± 73 (-87, -49)	< 0.001	- 43 ± 52 (-60, - 27)	< 0.001
HR recovery* (bpm) etter 0.5 minutt	- 3 ± 4 (-5, -2)	< 0.001	- 6 ± 4 (-7, -4)	< 0.001
HR recovery (bpm) etter 1 minutt	- 7 ± 7 (-8, -5)	< 0.001	- 9 ± 5 (-11, -8)	< 0.001
HR recovery (bpm) etter 2 minutter	- 11 ± 10 (-13, -8)	< 0.001	- 15 ± 8 (-18, -13)	< 0.001
HR recovery (bpm) etter 10 minutter	- 12 ± 11 (-15, -9)	< 0.001	- 12 ± 9 (-14, -9)	< 0.001

* HR increase (sekunder til frekvensøkning etter oppstart arbeid)

* Bpm – beats per minute (antall hjerteslag per minutt)

*HR decrease (sekunder til fall i frekvens etter avsluttet arbeid)

*HR recovery (antall reduserte slag per minutt i restitusjonsfasen etter avsluttet arbeid)

Wilcoxon Signed Ranks test	baseline – 6 mnd n=60 Z	p baseline – 6 mnd	6 mnd – 1 år n=41 Z	p 6 mnd – 1 år
Sekunder til HR increase	- 6.2	< 0.001	- 4.9	< 0.001
Sekunder til HR decrease	- 5.4	< 0.001	- 5.1	< 0.001

Vedlegg 2: Tabell. Gruppeforskjeller medikamenter

Sammenlikning (Fischer's Exact Test) mellom gruppen "tilnærmet normalisert frekvensrespons" og "ikke normalisert" 1 år etter transplantasjon.


<i>Fischer's Exact Test</i>	Normalisert etter 1 år antall (prosent)	Ikke normalisert etter 1 år antall (prosent)	p
Cyclosporin (Cya) (n=38)	Nei: 1 (3%) Ja: 30 (97%)	Nei: 0 (0%) Ja: 7 (100%)	1.000
Prednisolon (n=38)	Nei: 1 (3%) Ja: 30 (97%)	Nei: 0 (0%) Ja: 7 (100%)	1.000
Cell Cept (n= 34)	Nei: 5 (18%) Ja: 22 (82%)	Nei: 0 (0%) Ja: 7 (100%)	0.559
Betablokker (n= 52)	Nei: 28 (93 %) Ja: 2 (7%)	Nei: 5 (63%) Ja: 3 (37%)	0.224
Calciumblokker (n=36)	Nei: 16 (52%) Ja: 15 (48%)	Nei: 4 (80%) Ja: 1 (20%)	0.355
ACE I (n=36)	Nei: 22 (82%) Ja: 8 (18%)	Nei: 5 (83%) Ja: 1 (17%)	1.000
AT II antagonist (n=35)	Nei: 29 (97%) Ja: 1 (3%)	Nei: 5 (100%) Ja: 0 (0%)	1.000
Furosemid (n=36)	Nei: 20 (65%) Ja: 11 (35%)	Nei: 3 (60%) Ja: 2 (40%)	1.000
Statin (n=38)	Nei: 1 (3%) Ja: 30 (97%)	Nei: 2 (29%) Ja: 5 (71%)	0.081
Per Orale AD (n=35)	Nei: 28 (93%) Ja: 2 (7%)	Nei: 5 (100%) Ja: 0 (0%)	0.731
Insulin (n=35)	Nei: 29 (97%) Ja: 1 (3%)	Nei: 5 (100%) Ja: 0 (0%)	1.000
ASA (n=35)	Nei: 27 (90%) Ja: 3 (10%)	Nei: 5 (100%) Ja: 0 (0%)	1.000
Marevan (n=35)	Nei: 29 (97%) Ja: 1 (3%)	Nei: 5 (100%) Ja: 0 (0%)	1.000

Vedlegg 3: Tilråding fra personvernombudet

Se neste side.

Rikshospitalet – Radiumhospitalet HF

Notat

Til:	Kari Nytrøen, fagansvarlig fysioterapeut, Senter for hjerterehabilitering	Interne tjenester
Kopi:		Postadresse: 0027 OSLO Besøksadresse: Sognsvannsvn. 20
Fra:	Aksel Sogstad	Sentralbord: 23 07 00 00 Dir. linje: 23 07 50 34 Telefaks: 23 07 50 30 E-post: aksel.sogstad@rikshospitalet.no
Saksbehandler:	Anette Engum	
Dato:	26.03.07	
Offentlighet:	Ikke unntatt offentlighet	 Rikshospitalet
Sak:	07/1286 Tilrådning av kvalitetsstudie	

Tilrådning til innsamling og databehandling av personopplysninger i kvalitetsstudiet ”Pulsrespons hos hjertetransplanterte pasienter – 1 year follow up”

Personvernombudet har vurdert det til at den planlagte databehandlingen faller inn under helsepersonellovens § 26: *Den som yter helsehjelp, kan gi opplysninger til virksomhetens ledelse når dette er nødvendig for å kunne gi helsehjelp, eller for internkontroll og kvalitetssikring av tjenesten. Opplysningene skal så langt det er mulig, gis uten individualiserende kjennetegn.*

Slike databehandlinger er unntatt konsesjon, men skal meldes til personvernombudet.

Forutsetninger for gjennomføring av studiet:

- Personopplysninger hentes fra journal og lagres aidentifisert på O:\forskning, i opprettet mappe. Annen lagringsform forutsetter gjennomføring av en risikovurdering som må godkjennes av personvernombud.
- Kryssliste som kobler aidentifiserte data med personopplysninger lagres separat på prosjektleders avlåste kontor.
- Data slettes eller anonymiseres (ved at krysslisten slettes) senest 01.01.09, eller før eventuell publisering.

Studien skal meldes på ny hvert tredje år, eller ved endring av formål eller databehandlingen. Studien er registrert i RR HF's offentlig tilgjengelig database over forsknings- og kvalitetsstudier <http://forpro>.

Vennlig hilsen
Aksel Sogstad Personvernombud RR HF